

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 16

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 600 mg filmomhulde tablet bevat 600 mg gabapentine.
Elke 800 mg filmomhulde tablet bevat 800 mg gabapentine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 600 mg filmomhulde tablet bevat 0,64 mg sojalecithine.
Elke 800 mg filmomhulde tablet bevat 0,84 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten zijn witte, capsulevormige filmomhulde tabletten met aan één zijde een logo (600) gegraveerd.
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten zijn witte, capsulevormige filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie

Gabapentine is geïndiceerd als aanvullende therapie bij de behandeling van partiële toevallen met en zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar (zie rubriek 5.1).

Gabapentine is geïndiceerd als monotherapie bij de behandeling van partiële toevallen met en zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

Behandeling van perifere neuropathische pijn.

Gabapentine is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 16

Voor alle indicaties wordt een titratieschema beschreven in Tabel 1, dat wordt aanbevolen voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar. Doseringinstructies voor kinderen onder de 12 jaar worden in een aparte paragraaf later in deze rubriek besproken.

Tabel 1 DOSERINGSSHEMA – AANVANG TITRATIE		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg eenmaal daags	300 mg tweemaal daags	300 mg driemaal daags

Stopzetten van gabapentine

In overeenstemming met de huidige klinische praktijk wordt, indien noodzakelijk, aanbevolen gabapentine geleidelijk af te bouwen gedurende 1 week, afhankelijk van de indicatie.

Epilepsie

Voor epilepsie is meestal een langdurige behandeling noodzakelijk. De dosering wordt bepaald door de behandelend arts, afhankelijk van de individuele tolerantie en werkzaamheid.

Volwassenen en adolescenten

In klinische trials was het werkzame doseringsbereik 900 tot 3600 mg/dag. De therapie kan worden gestart door titratie van de dosis zoals beschreven in Tabel 1 of door toediening van 300 mg driemaal daags (3 dd) op Dag 1. Daarna kan de dosis, afhankelijk van de individuele respons en tolerantie, verhoogd worden met stappen van 300 mg om de twee–drie dagen naar een maximale dosis van 3600 mg/dag. Langzamere titratie van gabapentine kan voor individuele patiënten geschikt zijn. De minimale tijd die nodig is voor het bereiken van een dosis van 1800 mg/dag is een week, voor 2400 mg in totaal 2 weken, en voor 3600 mg/dag 3 weken. Doseringen tot 4800 mg/dag werden goed verdragen in lange termijn open-label klinische studies. De totale dagelijkse dosis dient verdeeld te worden over drie enkelvoudige doses, het maximale tijdsinterval tussen de doses dient de 12 uur niet te overschrijden, om doorbraakconvulsies te voorkomen.

Kinderen van 6 jaar en ouder

De aanvangsdosis dient tussen 10 en 15 mg/kg/dag te liggen en de effectieve dosis wordt bereikt door middel van optitreren in ongeveer 3 dagen. De effectieve dosis gabapentine in kinderen van 6 jaar en ouder is 25 tot 35 mg/kg/dag. Doseringen tot 50 mg/kg/dag werden goed verdragen in een lange-termijn klinische studie. De totale dagelijkse dosis dient verdeeld te worden over drie enkelvoudige doses, het maximale tijdsinterval tussen de doses dient de 12 uur niet te overschrijden om doorbraakconvulsies te voorkomen.

Het is niet nodig om gabapentine plasmaconcentraties te controleren voor een optimale gabapentinetherapie. Daarnaast kan gabapentine in combinatie met andere anti-epileptica worden gebruikt zonder angst voor wijziging van de plasmaconcentraties van gabapentine of serumconcentraties van andere anti-epileptica.

Perifere neuropathische pijn

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 16

Volwassenen

De therapie kan worden opgestart volgens het titratieschema in Tabel 1. Ook kan de startdosis van 900 mg/dag in drie gelijke doses worden gegeven. Daarna kan op basis van de respons en tolerantie van de individuele patiënt de dosis verder worden verhoogd met stappen van 300 mg/dag om de 2-3 dagen tot de maximale dosis van 3600 mg/dag. Langzamere titratie van gabapentine kan voor individuele patiënten nodig zijn. De minimale tijd die nodig is voor het bereiken van een dosis van 1800 mg/dag is een week, voor 2400 mg in totaal 2 weken, en voor 3600 mg/dag 3 weken.

Bij de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, werden de werking en veiligheid niet onderzocht in klinische studies voor langere behandelingsperioden dan 5 maanden. Indien een patiënt langer dan 5 maanden een dosering nodig heeft voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, dient de behandelende arts de klinische status van de patiënt te controleren en vast te stellen wat de noodzaak is voor aanvullende therapie.

Instructie voor alle indicatiegebieden

Bij patiënten met een slechte gezondheid, bijv. laag lichaamsgewicht, na orgaantransplantatie enz. dient de dosis langzamer te worden getitreerd, door kleinere doseringen of langere tussenpozen tussen dosisverhogingen.

Ouderen (ouder dan 65 jaar).

Bij oudere patiënten moet mogelijk de dosis worden aangepast vanwege de achteruitgang van de nierfunctie bij vorderende leeftijd (zie Tabel 2). Slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie kunnen bij oudere patiënten vaker voorkomen.

Verminderde nierfunctie

Doseringaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, zoals in Tabel 2 beschreven en/of patiënten die hemodialyse ondergaan. Gabapentine 100 mg capsules kunnen bij deze patiënten worden gedoseerd volgens het schema voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Tabel 2 DOSERING GABAPENTINE BIJ VOLWASSENEN OP BASIS VAN DE NIERFUNCTIE	
Creatinineklaring (ml/min)	Totale dagelijkse dosis ^a (mg/dag)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

- De totale dagelijkse dosis dient verdeeld te worden over drie gelijke doses. Verlaagde doseringen zijn voor patiënten met nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 79 ml/min).
- Toe te dienen als 300 mg om de andere dag.
- Voor patiënten met creatinineklaring <15 ml/min, dient de dagelijkse dosis verlaagd te worden in verhouding met de creatinineklaring (patiënten met een creatinineklaring van 7,5

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 16

ml/min moeten bijvoorbeeld de helft krijgen van de dagelijkse dosis die patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min ontvangen).

Gebruik bij patiënten die hemodialyse ondergaan

Voor anuriepatiënten die hemodialyse ondergaan en die nooit eerder gabapentine kregen, wordt een opplaaddosis van 300 tot 400 mg, en vervolgens 200 tot 300 mg gabapentine na elke 4 uur hemodialyse, aanbevolen. Op dialysevrije dagen dient geen behandeling met gabapentine plaats te vinden.

Voor nierfunctiegestoorde patiënten die hemodialyse ondergaan, dient de onderhoudsdosis van gabapentine op basis te zijn van de doseringsadviezen in Tabel 2. Naast de onderhoudsdosis wordt een extra 200 tot 300 mg dosis na elke 4 uur dialysebehandeling aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Gabapentine kan met en zonder voedsel worden toegediend en dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met een ruime hoeveelheid vloeistof (bijvoorbeeld een glas water).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor pinda's of soja.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)

In zeldzame gevallen zijn in verband met de behandeling met gabapentine ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) gemeld, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van die aandoeningen, en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, moet het gebruik van gabapentine onmiddellijk worden stopgezet en dient (al naar gelang het geval) een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Als de patiënt tijdens het gebruik van gabapentine een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, mag de behandeling met gabapentine op geen enkel moment worden hervat.

Anafylaxie

Gabapentine kan anafylaxie veroorzaken. Tot de tekenen of symptomen van gemelde gevallen behoren moeilijk ademen, zwelling van lippen, keel en tong, en hypotensie die spoedbehandeling vereist. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden dat ze dienen te stoppen met het gebruik van gabapentine en direct medische hulp dienen te zoeken als ze tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren (zie rubriek 4.8).

Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 16

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend. Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende behandeling met gabapentine na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Stopzetting van de behandeling met gabapentine moet worden overwogen in geval van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

Acute pancreatitis

Als de patiënt acute pancreatitis ontwikkelt terwijl hij behandeld wordt met gabapentine, dient stopzetten van de gabapentine te worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Epileptische aanvallen

Hoewel er geen bewijs is voor rebound toevallen met gabapentine, kan een acute stopzetting van anti-epileptica een status epilepticus uitlokken (zie rubriek 4.2).

Zoals ook bij andere anti-epileptica het geval is, kunnen sommige patiënten een stijging van de frequentie of nieuwe onset van een ander type toevallen ervaren.

Pogingen om gelijktijdige anti-epileptica in behandelingsrefractaire patiënten die meer dan een anti-epilepticum gebruiken stop te zetten, om over te gaan tot monotherapie gabapentine, hebben, evenals bij andere anti-epileptica, weinig succes.

Gabapentine is niet effectief tegen primaire gegeneraliseerde toevallen, zoals absences en kunnen bij sommige patiënten deze toevallen verergeren. Gabapentine dient daarom uiterst voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met gemengde toevallen waaronder absences.

Behandeling met gabapentine is in verband gebracht met duizeligheid en slaperigheid, wat de kans op letsel (door vallen) mogelijk vergroot. Er zijn sinds het geneesmiddel in de handel is gebracht ook meldingen geweest van verwarring, bewustzijnsverlies en geestelijke aftakeling. De patiënten dient te worden geadviseerd voorzichtig te zijn totdat zij bekend zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

Gelijktijdig gebruik met opioïden

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, dienen nauwlettend te worden geobserveerd voor tekenen van depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS), zoals slaperigheid, sedatie en onderdrukte ademhaling. Patiënten die gabapentine gelijktijdig gebruiken met morfine kunnen verhoogde gabapentineconcentraties ervaren. Indien nodig dient de dosis gabapentine of de dosis opioïden te worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Ademdepressie

Gabapentine is in verband gebracht met ernstige ademhalingsdepressie. Bij het gelijktijdig gebruik van middelen die het centraal zenuwstelsel dempen en bij ouderen kan een hoger risico op deze bijwerking voorkomen. Hetzelfde geldt voor patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie, een luchtweg- of

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 16

neurologische aandoening of nierinsufficiëntie. Het kan noodzakelijk zijn de dosis bij deze patiënten aan te passen.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Er zijn geen systematische studies met gabapentine verricht bij patiënten van 65 jaar of ouder. In een dubbelblinde studie onder patiënten met neuropatische pijn, traden slaperigheid, perifeer oedeem en astma wat vaker op bij patiënten van 65 jaar en ouder dan bij jongere patiënten. Behalve deze bevindingen wijst klinisch onderzoek voor deze leeftijdsgroep niet op een ander bijwerkingenprofiel dan dat van jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De lange-termijn effecten (langer dan 36 weken) van gabapentinetherapie op het leren, de intelligentie en de ontwikkeling bij kinderen en adolescenten zijn niet voldoende bestudeerd. De voordelen van een langdurige therapie moeten daarom worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van een dergelijke behandeling.

Verkeerd gebruik, kans op misbruik en afhankelijkheid

Gabapentine kan geneesmiddelfafhankelijkheid veroorzaken, wat kan optreden bij therapeutische doses. Gevallen van misbruik en verkeerd gebruik zijn gemeld. Patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik kunnen een hoger risico op verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid van gabapentine lopen, en gabapentine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Voordat gabapentine wordt voorgeschreven, dient het risico van de patiënt op verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid zorgvuldig te worden geëvalueerd.

Patiënten die met gabapentine worden behandeld, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van gabapentine, zoals ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en geneesmiddelenzoekend gedrag.

Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. Abstinentieverschijnselen kunnen kort na stopzetting optreden, meestal binnen 48 uur. De vaakst gemelde symptomen zijn angst, slaperigheid, misselijkheid, pijn, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise. Het optreden van abstinentieverschijnselen na stopzetting van gabapentine kan wijzen op geneesmiddelfafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Indien de behandeling met gabapentine stopgezet dient te worden, wordt aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumtesten

Vals-positieve uitslagen kunnen worden verkregen in de semikwantitatieve bepaling van totaal urine eiwit bij dipstick tests. aanbevolen wordt daarom dergelijke positieve dipstick tests te verifiëren door methoden op basis van een ander analytisch principe zoals de Biuretmethode, turbidimetrische of dye-binding methoden, of deze alternatieve methoden direct te hanteren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er bestaan zowel spontane meldingen als casuïstiek in de literatuur over onderdrukte ademhaling en/of sedatie bij het gebruik van gabapentine en opioïden. In enkele van deze casussen beschouwden de

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 16

auteurs dit als een bijzondere reden tot bezorgdheid over de combinatie van gabapentine en opioïden, vooral bij oudere patiënten.

In een onderzoek onder gezonde vrijwilligers (N=12), waarbij een capsule met gereguleerde afgifte van 60 mg morfine werd toegediend twee uur vóór een capsule van 600 mg gabapentine, nam de gemiddelde AUC van gabapentine met 44% toe ten opzichte van het gebruik van gabapentine zonder morfine. Om die reden dient bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, goed te worden gelet op tekenen van CZS-depressie, zoals slaperigheid, sedatie en onderdrukte ademhaling. Indien nodig dient de dosis gabapentine of de dosis van het opioïde te worden verlaagd.

Er werd geen wisselwerking tussen gabapentine en fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur of carbamazepine waargenomen.

De steady- state plasma farmacokinetiek van gabapentine is bij gezonde personen en patiënten met epilepsie die deze anti-epileptica ontvangen gelijk.

Toediening van gabapentine in combinatie met orale anticonceptiva die norethindron en/of ethinyl-oestradiol bevatten, beïnvloeden de steady-state farmacokinetiek van geen van beide componenten.

Mede-toediening van gabapentine met antacida die aluminium en magnesium bevatten, vermindert de biobeschikbaarheid van gabapentine tot 24%. Aanbevolen wordt Gabapentine op zijn vroegst twee uur na het antacidum in te nemen.

De uitscheiding van gabapentine door de nieren worverandert niet door gebruik van probenecide.

Een lichte daling van de uitscheiding van gabapentine via de nieren die wordt waargenomen bij medetoediening met cimetidine is naar verwachting niet van klinisch belang.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico's verbonden aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Het risico van geboortedefecten is 2-3 maal hoger in het nageslacht van moeders die behandeld worden met een anti-epilepticum. De meest gerapporteerde afwijkingen zijn schisis, cardiovasculaire misvormingen en neuraalbuisdefecten. Multiële anti-epileptica therapie kan gepaard gaan met een hoger risico op congenitale misvormingen dan monotherapie, zodat het van belang is dat monotherapie wordt gegeven, indien mogelijk. Specialistisch advies dient te worden gegeven aan vrouwen die mogelijk zwanger raken, zwanger kunnen worden en de noodzaak voor anti-epileptische behandeling dient te worden herzien wanneer een vrouw van plan is zwanger te raken. Anti-epileptische therapie dient niet plotseling te worden stopgezet omdat deze doorbaak toevallen kan veroorzaken, die ernstige gevolgen kunnen hebben voor moeder en kind. Ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van moeders met epilepsie zijn zelden waargenomen. Het is niet mogelijk te differentiëren of de ontwikkelingsstoornis veroorzaakt is door genetische of sociale factoren, maternale epilepsie of de anti-epilepsietherapie.

Risico's verbonden aan gabapentine

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van gabapentine bij zwangere vrouwen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 16

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Gabapentine moet niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke gunstige effect voor de moeder duidelijk zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Er kan geen sluitende conclusie worden getrokken of gabapentine gepaard gaat met een verhoogd risico op congenitale misvormingen indien tijdens de zwangerschap gebruikt, vanwege de epilepsie zelf en de aanwezige gelijktijdige anti-epilepsie geneesmiddelen die bij elke gemelde zwangerschap werden gemeld.

Neonataal ontwenningssyndroom is gemeld bij pasgeborenen die *in utero* zijn blootgesteld aan gabapentine. Gelijktijdige blootstelling aan gabapentine en opioïden tijdens de zwangerschap kan het risico op neonataal ontwenningssyndroom verhogen. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Gabapentine wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. Omdat het effect op de zuigeling onbekend is, dient gabapentine met de nodige voorzichtigheid toegediend te worden aan de moeder die borstvoeding geeft. Gabapentine dient alleen door moeders die borstvoeding geven te worden gebruikt indien de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gabapentine heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gabapentine werkt op het centrale zenuwstelsel en kan sufheid, duizeligheid en andere verwante symptomen veroorzaken. Zelfs in lichte tot matige mate kunnen deze bijwerkingen mogelijk een gevaar vormen voor patiënten die een voertuig besturen of machines bedienen. Dit is met name het geval aan het begin van de behandeling en na verhoging van de dosis.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens klinische studies werden waargenomen bij epilepsie (aanvullend en monotherapie) en neuropathische pijn worden hieronder opgesomd, geclassificeerd naar orgaanklasse en frequentie:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Als een bijwerking in klinische studies met een andere frequentie werd gevonden, werd deze toegewezen aan de hoogst gemelde frequentie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 16

Aanvullende reacties die in op basis van postmarketing-ervaring zijn gemeld zijn vermeld bij Frequentie Onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data) in cursief in de lijst hieronder.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen:	
Zeer vaak	virusinfectie
Vaak	pneumonie, respiratoire infectie, urineweginfectie, infectie, otitis media
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	leukopenie
Niet bekend	<i>trombocytopenie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	allergische reacties (bijv. urticaria)
Niet bekend	<i>overgevoeligheidssyndroom (een systemische reactie met variabele kenmerken waaronder koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie, en soms ook andere tekenen en symptomen), anafylaxie (zie rubriek 4.4)</i>
Voedings- en stofwisselingsaandoeningen	
Vaak	anorexie, verhoogde eetlust
Soms	hyperglykemie (het meest waargenomen bij patiënten met diabetes)
Zelden	hypoglykemie (het meest waargenomen bij patiënten met diabetes)
Niet bekend	hyponatriëmie
Psychische stoornissen	
Vaak	vijandigheid, verwardheid en emotionele labiliteit, depressie, angst, nervositeit, abnormale gedachten
Soms	agitatie
Niet bekend	<i>hallucinaties, suïcidale ideevorming, geneesmiddelaafhankelijkheid</i>
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	slaperigheid, duizeligheid, ataxie
Vaak	convulsies, hyperkinesie, dysarthrie, amnesie, tremor, slapeloosheid, hoofdpijn, gevoelens zoals paresthesie, hypesthesie, afwijkende coördinatie, nystagmus, verhoogde of verlaagde of afwezige reflexen.
Soms	hypokinesie, geestelijke aftakeling
Zelden	bewustzijnsverlies
Niet bekend	<i>andere bewegingsstoornissen (bijv. choreoathetose, dyskinesie, dystonie)</i>
Oogaandoeningen	
Vaak	gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo
Niet bekend	<i>tinnitus.</i>
Hartaandoeningen	
Soms	hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypertensie, vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 16

Vaak	dyspneu, bronchitis, faryngitis, hoesten, rhinitis
Zelden	ademdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	braken, misselijkheid, gebitsafwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, droge mond of keel, flatulentie
Soms	dysfagie
Niet bekend	<i>pancreatitis.</i>
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	<i>hepatitis, geelzucht</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	gezichtsoedeem, purpura, meest beschreven als blauwe plekken na fysiek trauma, uitslag, pruritus, acne
Niet bekend	<i>Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4), erythema multiforme, angio-oedeem, alopecia</i>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Vaak	artralgie, myalgie, rugpijn, twichting
Niet bekend	<i>rabdomyolyse, myoclonus.</i>
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	<i>acuut nierfalen, incontinentie</i>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	impotentie
Niet bekend	<i>borst hypertrofie, gynaecomastie, seksuele disfunctie (inclusief veranderingen in libido, ejaculatie-aandoeningen en anorgasmie)</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, koorts
Vaak	perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, griepsyndroom
Soms	gegeneraliseerd oedeem
Niet bekend	<i>onttrekkingsverschijnselen*, pijn op de borst. Plotselinge onverklaarde sterfgevallen zijn gemeld waarbij een causaal verband met de behandeling met gabapentine niet is vastgesteld.</i>
Onderzoeken	
Vaak	verlaagde witte bloedcellen, gewichtstoename
Soms	verhoogde leverfunctiewaarden SGOT (AST), SGTP (ALT) en bilirubine.
Niet bekend	<i>bloed creatinefosfokinase verhoogd</i>
Letsels en intoxicaties	
Vaak	letsel door ongeval, fractuur, abrasie
Soms	vallen

* Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. Abstinentieverschijnselen kunnen kort na stopzetting optreden, meestal binnen 48 uur. De vaakst gemelde symptomen zijn angst, slaperigheid, misselijkheid, pijn, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise (zie rubriek 4.4). Het optreden van abstinentieverschijnselen na stopzetting van gabapentine kan wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Indien de behandeling met gabapentine stopgezet

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 16

dient te worden, wordt aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Tijdens de behandeling met gabapentine werden gevallen van acute pancreatitis gemeld. De causaliteit met gabapentine is niet duidelijk (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met hemodialyse door eindstadium nierfalen werd myopathie met verhoogd creatinine kinase waarden gemeld.

Luchtweginfecties, otitis media, convulsies en bronchitis werden alleen in klinische studies bij kinderen waargenomen. Daarnaast werden in klinische studies bij kinderen agressief gedrag en hyperkinesie vaak gemeld.

Sojalecithine kan in zeer zeldzame gevallen allergische reacties veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute, levensbedreigende toxiciteit werd niet waargenomen met gabapentine overdoses tot 49 g. Symptomen van overdosering zijn onder andere duizeligheid, dubbel zien, onduidelijke spraak, sufheid, bewustzijnsverlies, lethargie en licht diarree. Alle patiënten herstelden volledig met ondersteunende zorg. Verminderde absorptie van gabapentine in hogere doses kan de medicijnabsorptie verlagen bij overdosering en de toxiciteit aldus verminderen.

Overdoseringen van gabapentine, met name in combinatie met andere CZS depressieve geneesmiddelen, kan tot coma leiden.

Hoewel gabapentine door hemodialyse kan worden verwijderd, blijkt uit eerdere ervaringen dat dit meestal niet nodig is. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kan hemodialyse echter wenselijk zijn.

Er werd geen orale dodelijke dosis gabapentine geïdentificeerd bij muizen en ratten die doses van tot 8000 mg/kg werden gegeven. Tekenen van acute toxiciteit in dieren omvatten ataxie, moeilijke ademhaling, ptosis, hypoactiviteit of uitputting.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgesica, Andere analgesica en antipyretica, ATC code: N02BF01

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 16

Werkingsmechanisme

Gabapentine dringt gemakkelijk in de hersenen door en voorkomt aanvallen in een aantal epilepsiediermodellen. Gabapentine heeft geen affiniteit voor de GABA_A- of GABA_B-receptor en verandert het metabolisme van GABA niet. Het bindt zich niet aan andere receptoren voor neurotransmitters in de hersenen en gaat geen interactie aan met natriumkanalen. Gabapentine bindt zich met hoge affiniteit aan de $\alpha 2\delta$ (alfa₂-delta) subeenheid van spanningsafhankelijke calciumkanalen. Er wordt geopperd dat binding aan de $\alpha 2\delta$ subeenheid mogelijk een rol speelt bij het tegengaan van aanvallen bij dieren door gabapentine. De uitkomsten van onderzoek met een breed scala aan testen wijzen niet op andere doelwitten dan $\alpha 2\delta$.

Bewijs afkomstig van verschillende preklinische modellen leert dat de farmacologische werking van gabapentine mogelijk wordt gemedieerd door binding aan $\alpha 2\delta$ via een afname van de afgifte van prikkelende neurotransmitters in gebieden van het centrale zenuwstelsel. Een dergelijke werking kan ten grondslag liggen aan het tegengaan van aanvallen door gabapentine. De relevantie van deze effecten van gabapentine voor de anticonvulsieve werking bij mensen dient nog vastgesteld te worden.

Gabapentine toont zich tevens werkzaam in verschillende preklinische pijnmodellen bij dieren. Geopperd wordt dat de specifieke binding van gabapentine aan de $\alpha 2\delta$ subeenheid resulteert in een aantal verschillende effecten die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de analgetische werking in diersmodellen. De analgetische effecten van gabapentine kunnen zich voordoen in het ruggenmerg, maar ook in hogere hersencentra via interactie met afdalende remmende pijnbanen. De relevantie van deze preklinische eigenschappen voor het klinische effect bij mensen is niet bekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische trial met een aanvullende behandeling van partiële toevallen bij pediatrie patiënten, in de leeftijd van 3 tot 12 jaar toonde een numerieke doch statistisch niet significant verschil in de 50% responderratio ten gunste van de gabapentinegroep in vergelijking met placebo. Aanvullende post-hoc analyses van de responderratio's per leeftijd toonde geen statistisch significant effect van leeftijd, noch als continu, noch als dichotome variabele (leeftijdsgroepen 3-5 en 6-12 jaar). De data van deze aanvullende post-hoc analyse worden samengevat in onderstaande tabel.

Respons ($\geq 50\%$ Verbetering) door Behandeling en Leeftijd MITT* Populatie			
Leeftijdscategorie	Placebo	Gabapentine	P-Waarde
<6 jaar	4/21 (19%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 tot 12 jaar oud	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

*De gemodificeerde intent to treat populatie werd gedefinieerd als alle patiënten die gerandomiseerd waren voor studiemedicatie waarvan eveneens evalueerbare toevaldagboeken beschikbaar waren van zowel 28 dagen op de uitgangswaarde als in de dubbelblinde fase.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening worden piek plasmaconcentraties binnen 2 tot 3 uur waargenomen. De biobeschikbaarheid van Gabapentine (geabsorbeerde fractie van de dosis) neigt minder te worden naarmate de dosis stijgt. Absolute biobeschikbaarheid van een 300 mg capsule is ongeveer 60%. Voedsel, waaronder een dieet met hoog vetgehalte, heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van gabapentine.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 16

De farmacokinetische eigenschappen van Gabapentine worden niet beïnvloed door herhaalde toediening. Hoewel de plasmaconcentraties gabapentine in klinische studies over het algemeen tussen 2 µg/ml en 20 µg/ml lagen, waren dergelijke concentraties niet voorspellend voor de veiligheid of de werkzaamheid.

Farmacokinetische parameters worden in Tabel 3 weergegeven.

Tabel 3 Samenvatting van de gemiddelde gabapentine (%CV) steady-state farmacokinetische parameters na elke 8 uren toediening

Farmacokinetische Parameter	300mg (N=7)		400mg (N=14)		800mg (N=14)	
	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%CV
C _{max} (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t _{max} (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T _{1/2} (hr)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC (0-8) µg•hr/ml	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	NB	NB	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{max} = Maximum steady state plasma concentratie
t_{max} = Tijd voor C_{max}
T_{1/2} = Eliminatie halfwaardetijd
AUC (0-8) = Steady state gebied onder plasma concentratie-tijdcurve van tijd 0 tot 8 uur postdosis
Ae% = Procent van ongewijzigde uitgescheiden dosis in de urine van tijd 0 tot 8 uur postdosis.
NB = Niet beschikbaar

Distributie

Gabapentine bindt niet aan plasma-eiwit en heeft een distributievolume gelijk aan 57,7 liter. Bij patiënten met epilepsie zijn de gabapentineconcentraties in cerebrospinaal vocht ongeveer 20% van de corresponderende steady-state dal plasmaconcentraties. Gabapentine is aanwezig in de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

Biotransformatie

Er is geen bewijs voor Gabapentinemetabolisme bij de mens. Gabapentine induceert de hepatische *gemengde functie oxidase enzymen* die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van geneesmiddelen niet.

Eliminatie

Gabapentine wordt uitsluitend ongewijzigd uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van gabapentine is afhankelijk van de dosis en ligt tussen de 5 en 7 uur.

Bij oudere patiënten en bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is de gabapentine plasmaklaring lager. Gabapentine eliminatieratio constant, plasmaklaring en nierklaring staan rechtstreeks in verhouding tot de creatinineklaring.

Gabapentine wordt uit plasma verwijderd door hemodialyse. Dosisaanpassing bij patiënten met een gestoorde nierfunctie of die hemodialyse ondergaan wordt aangeraden (zie rubriek 4.2) .

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079 RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 16

De farmacokinetiek van gabapentine bij kinderen is vastgesteld bij 50 gezonde patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 12 jaar. Over het algemeen is de plasmaconcentratie van gabapentine bij kinderen > 5 jaar gelijk aan de plasmaconcentratie bij volwassenen, indien gedoseerd in mg/kg. In een farmacokinetiek studie bij 24 gezonde kinderen in de leeftijd van 1 tot 48 maanden, is een ongeveer 30% lagere blootstelling (AUC), lagere Cmax en hogere klaring per lichaamsgewicht waargenomen in vergelijking met beschikbare gerapporteerde data bij kinderen ouder dan 5 jaar.

Lineariteit/non-lineariteit

De biobeschikbaarheid van Gabapentine (geabsorbeerde fractie van de dosis) daalde bij verhoging van de dosis, zodat er sprake is van non-lineariteit voor farmacokinetische parameters waaronder de biobeschikbaarheid parameter (F) e.g. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminatie farmacokinetiek (farmacokinetische parameters exclusief F zoals CLr en T1/2), worden het best beschreven door lineaire farmacokinetiek. Steady state plasma Gabapentine concentraties zijn voorspelbaar uit enkelvoudige dosis data.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese

Gabapentine werd in het dieet toegediend aan muizen in doses van 200, 600 en 2000 mg/kg/dag en aan ratten met 250, 1000 en 2000 mg/kg/dag gedurende twee jaar. Een statistisch significante stijging in de incidentie van pancreatische acinuscel tumoren werd gevonden bij uitsluitend de mannelijke ratten in de hoogste dosis. Piekplasmaconcentraties in ratten met 2000 mg/kg/dag zijn 10 maal zo hoog dan plasmaconcentraties bij de mens die 3600 mg/dag ontvangt. De pancreatische acinaire celtumoren in mannetjesratten zijn laaggradige maligniteiten, beïnvloedden de overleving niet, metastaseerden niet en drongen ook niet door in het omringende weefsel, en waren gelijk aan die van controles. De relevantie van deze pancreatische acinaire cel tumoren in mannetjesratten voor het carcinogene risico voor de mens is niet duidelijk.

Mutagenese

Gabapentine toonde geen genotoxisch potentieel. In *in vitro* standaardtests met bacteriële of zoogdiercellen was het niet mutageen. Gabapentine induceerde structurele chromosoom aberraties in zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo* niet, en induceerde geen micronucleus formatie in het beenmerg van hamsters.

Verminderde vruchtbaarheid

Er werd geen negatief effect op de voortplanting of vruchtbaarheid gezien bij ratten bij doses tot 200 mg/kg (ongeveer vijfmaal de maximale dagelijkse dosis voor de mens op basis van mg/m² lichaamsoppervlak).

Teratogenese

Gabapentine verhoogde de incidentie van malformaties, in vergelijking met controles, niet, in het nageslacht van muizen, ratten of konijnen bij doses van respectievelijk 50, 30 en 25 maal de dagelijkse humane dosis van 3600 mg (resp. vier, vijf of acht maal de humane dagelijkse dosis op basis van mg/m²).

Gabapentine induceerde vertraagde ossificatie in de schedel, wervels en voor- en achterpoten bij knaagdieren, wat een aanwijzing is voor vertraagde foetale ontwikkeling. Deze effecten traden op wanneer zwangere muizen orale doses van 1000 of 3000 mg/kg/dag ontvingen tijdens organogenese.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 16

en in ratten die 500, 1000 of 2000 mg/kg kregen voor en tijdens paren en tijdens de zwangerschap. Deze doses zijn ongeveer 1 tot 5 maal zo hoog als de humane dosis van 3600 mg op mg/m² basis.

Er werden geen effecten gezien in zwangere muizen die 500 mg/kg/dag kregen (ongeveer de helft van de dagelijkse humane dosis op mg/m² basis).

Bij ratten die 2000 mg/kg/dag kregen in een fertiliteit- en algehele voortplantingsstudie, 1500 mg/kg/dag in een teratologiestudie, en 500, 1000 en 2000 mg/kg/dag in een perinatale en postnatale studie kregen werd een verhoogde incidentie van hydroureter en/of hydronefrose waargenomen. De significantie van deze bevindingen is niet bekend, maar mogelijk is er sprake van een vertraagde ontwikkeling. Deze doses zijn ongeveer 1 tot 5 maal zo hoog als de humane dosis van 3600 mg op mg/m² basis.

In een teratologiestudie onder konijnen werd een verhoogde incidentie van postimplantatie foetaal verlies waargenomen, dat optrad bij doseringen van 60, 300 en 1500 mg/kg/dag tijdens organogenese. Deze doses zijn ongeveer ¼ tot 8 maal zo hoog als de humane dosis van 3600 mg op mg/m² basis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Macrogol 4000
Zetmeel, gepregelatiniseerd uit maïs
Silica, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:

Poly(vinylalcohol)
Titaniumdioxide E171
Talk
Sojalecithine
Xanthaangum

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten	DE/H/1314 RVG 101079	
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten	RVG 101081	
Gabapentine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 16 van 16

PVC/aluminium blisterverpakkingen van
10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
40 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B. V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gabapentine CF 600 mg, filmomhulde tabletten, RVG 101079
Gabapentine CF 800 mg, filmomhulde tabletten, RVG 101081

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2009
Datum van laatste verlenging: 5 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 30 juni 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------