

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine Viatris 600 mg, tabletten  
Gabapentine Viatris 800 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Gabapentine Viatris 600 mg: Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, ongecoate tabletten met afgeronde randen met een diameter van 19,1 x 9,3 mm en met de imprint "Viatris" op de ene zijde en "G" links van de breukgleuf en "24" rechts van de breukgleuf op de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doseringen.

Gabapentine Viatris 800 mg: Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, ongecoate tabletten met afgeronde randen met een diameter van 20,5 x 10,2 mm en met de imprint "Viatris" op de ene zijde en "G" links van de breukgleuf en "25" rechts van de breukgleuf op de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doseringen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Epilepsie

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

Gabapentine is geïndiceerd als monotherapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

#### 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

Voor alle indicaties is in tabel 1 een titratieschema opgenomen voor aanvang van de behandeling. Dit schema wordt aanbevolen voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Doseringsinstructies voor kinderen onder de 12 jaar worden verderop in deze rubriek gegeven onder een apart onderkopje.

Tabel 1		
DOSERINGSSCHEMA - INITIËLE TITRATIE		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
eenmaal daags 300 mg	tweemaal daags 300 mg	driemaal daags 300 mg

#### Stoppen met gabapentine

In overeenstemming met de huidige klinische praktijk wordt, als gabapentine gestopt moet worden, geleidelijke vermindering gedurende minimaal 1 week aanbevolen, onafhankelijk van de indicatie.

#### **Epilepsie**

Epilepsie vereist meestal langdurige behandeling. De dosering wordt op basis van individuele tolerantie en werkzaamheid bepaald door de behandelend arts. Wanneer naar het oordeel van de arts een dosisverlaging nodig is, het nodig is te stoppen met de behandeling of te switchen naar een ander middel, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan over een periode van minimaal 1 week.

#### *Volwassenen en adolescenten:*

In klinische onderzoeken is 900 tot 3600 mg per dag een effectieve dosis gebleken. Bij aanvang van de behandeling kan gekozen worden voor titratie van de dosis volgens tabel 1, of voor een dosering van driemaal daags 300 mg op dag 1. Vervolgens wordt gekeken naar de respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Op basis daarvan kan de dosis elke 2-3 dagen worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosis van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosis gabapentine meer geschikt zijn. Een dosis van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosis van 3600 mg per dag minimaal drie weken. In langdurige, open-label klinische onderzoeken is gebleken dat doses tot 4800 mg per dag goed worden verdragen. De totale dagelijkse dosis moet verdeeld over drie giften worden ingenomen. Om te voorkomen dat er alsnog een epileptische aanval optreedt, mag de periode tussen twee doses niet langer dan 12 uur zijn.

#### *Kinderen van 6 jaar en ouder:*

De startdosis ligt op 10 tot 15 mg/kg per dag en de effectieve dosis wordt bereikt door deze in een periode van ongeveer drie dagen verder op te bouwen. De effectieve dosis gabapentine voor kinderen van 6 jaar en ouder is 25 tot 35 mg/kg per dag. In een langdurig klinisch onderzoek bleek een dosis tot 50 mg/kg per dag goed te worden verdragen. De totale dagelijkse dosis moet verdeeld over drie giften worden ingenomen. De maximumperiode tussen twee doses mag niet langer dan 12 uur zijn.

Het is niet nodig de plasmaconcentraties van gabapentine te controleren om de behandeling met gabapentine te optimaliseren. Verder kan gabapentine in combinatie met andere anti-epileptica worden gebruikt zonder dat dit de plasmaconcentraties van gabapentine of de serumconcentraties van de andere middelen verandert.

#### **Perifere neuropathische pijn**

##### *Volwassenen*

Bij aanvang van de behandeling kan worden gekozen voor titratie van de dosis volgens tabel 1. Als alternatief kan worden begonnen met een startdosis van 900 mg per dag, verdeeld over drie gelijke giften. Vervolgens wordt gekeken naar de respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Op basis daarvan kan de dosis elke 2-3 dagen worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosis van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosis gabapentine meer geschikt zijn. Een dosis van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosis van 3600 mg per dag minimaal drie weken.

Bij de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, is in klinische onderzoeken niet gekeken naar de werkzaamheid en

juli 2023

veiligheid bij een behandelperiode van meer dan vijf maanden. Als een patiënt langer dan vijf maanden met dit geneesmiddel moet worden behandeld voor perifere neuropathische pijn, moet de behandelend arts de klinische status van de patiënt beoordelen en nagaan of aanvullende behandeling nodig is.

### Instructie voor alle indicatiegebieden

Bij patiënten met een slechte algemene gezondheidstoestand (laag lichaamsgewicht, na orgaantransplantatie enz.) moet de dosis langzamer worden opgebouwd, bijvoorbeeld in kleinere stappen of door langere intervallen tussen de dosisverhogingen.

#### Gebruik bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Omdat de nierfunctie bij oudere patiënten kan verminderen, hebben zij mogelijk een aangepaste dosis nodig (zie tabel 2). Slaperigheid, perifere oedeem en asthenie kunnen bij ouderen frequenter voorkomen.

#### Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis zoals vermeld in tabel 2 wordt aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie en/of patiënten die hemodialyse ondergaan. Gabapentine kan worden gebruikt om de doseringsaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie te volgen.

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

<sup>a</sup>De totale dagelijkse dosis moet verdeeld over de dag in drie giften worden ingenomen. De verlaagde dosis geldt voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 79 ml/min).

<sup>b</sup>De dagelijkse dosis van 150 mg is te bereiken door om de dag 300 mg in te nemen.

<sup>c</sup>Verlaag de dagelijkse dosis voor patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min in verhouding tot de creatinineklaring (patiënten met een creatinineklaring van 7,5 ml/min dienen bijvoorbeeld de helft van de dagelijkse dosis voor patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min te krijgen).

#### Gebruik bij patiënten die hemodialyse ondergaan

Voor hemodialysepatiënten die niet of weinig urineren en die nog nooit gabapentine hebben gebruikt, wordt een startdosis van 300 tot 400 mg aanbevolen. Vervolgens kan er steeds na vier uur dialyse 200 tot 300 mg gabapentine worden ingenomen. Op dagen dat er niet wordt gedialyseerd, mag de patiënt niet met gabapentine worden behandeld.

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie die hemodialyse ondergaan moet de onderhoudsdosis van gabapentine worden gebaseerd op de aanbevelingen in tabel 2. Aanbevolen wordt naast de onderhoudsdosis steeds na vier uur dialyse 200 tot 300 mg extra toe te dienen.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Gabapentine kan worden ingenomen met of zonder voedsel en dient in zijn geheel te worden ingenomen met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld een glas water).

### 4.3 Contra-indicaties

juli 2023

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Anafylaxie

Gabapentine kan anafylaxie veroorzaken. In gemelde gevallen waren de tekenen en symptomen onder andere moeilijk ademen, zwelling van de lippen, keel en tong, en hypotensie waarvoor spoedeisende behandeling nodig was. Patiënten dienen de instructie te krijgen te stoppen met gabapentine en onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren.

##### Zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen

Het optreden van suïcidale ideevorming en suïcidaal 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 zien van het risico op suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend suïcidale ideevorming en gedrag zijn geobserveerd bij patiënten die behandeld werden met gabapentin in de post-marketing ervaring (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden medisch advies in te winnen indien zich tekenen van suïcidale ideevorming of suïcidaal gedrag voordoen. Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Het stoppen van gabapentine dient overwogen te worden in het geval van suïcidale ideevorming en –gedrag.

##### Acute pancreatitis

Indien een patiënt tijdens de behandeling met gabapentine een acute pancreatitis ontwikkelt, moet overwogen worden de behandeling met gabapentine te staken (zie rubriek 4.8).

##### Toevallen

Hoewel niet bewezen is dat zich reboundaanvallen kunnen voordoen bij gabapentine, kan abrupt stoppen met anti-epileptica bij epilepsiepatiënten een status epilepticus in de hand werken (zie rubriek 4.2).

Zoals met andere anti-epileptica, kunnen sommige patiënten vaker aanvallen krijgen of nieuwe soorten aanvallen ontwikkelen bij het gebruik van gabapentine.

Zoals met andere anti-epileptica, bij moeilijk te behandelen patiënten die meer dan één anti-epilepticum gebruiken, hebben pogingen om gelijktijdig toegediende anti-epileptica te stoppen teneinde te komen tot gabapentine monotherapie, een lage kans op succes.

Gabapentine wordt niet gezien als een effectief middel tegen primair gegeneraliseerde aanvallen zoals absences, en kan deze aanvallen bij sommige patiënten zelfs versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van gabapentine aan patiënten met verschillende soorten aanvallen, waaronder absences.

##### Duizeligheid, slaperigheid, bewustzijnsverlies, verwardheid en mentale achteruitgang

Behandeling met gabapentine is geassocieerd met duizeligheid en slaperigheid, wat het aantal verwondingen door ongelukken (vallen) bij ouderen kan vergroten. Er zijn post-marketing meldingen geweest van bewustzijnsverlies, verwardheid en mentale achteruitgang. Patiënten dienen daarom geadviseerd te worden om zich voorzichtig in te spannen totdat ze bekend zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

##### Gelijktijdig gebruik met opiaten

Patiënten die gelijktijdige behandeling met opiaten nodig hebben, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen van centraal zenuwstelsel (CZS) depressie, zoals slaperigheid, sedatie en

juli 2023

respiratoire depressie. Patiënten die gabapentine en morfine gelijktijdig gebruiken kunnen last krijgen van verhogingen in gabapentine concentraties. De dosis gabapentine of opiaten dient overeenkomstig verlaagd te worden (zie rubriek 4.5)

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van gabapentine gelijktijdig met opioïden vanwege het risico op depressie van het CZS. In een populatiegebaseerd, observationeel, genest casusgecontroleerd onderzoek bij opioïdengebruikers, ging gelijktijdig voorschrijven van opioïden en gabapentine gepaard met een verhoogd risico op aan opioïden gerelateerd overlijden vergeleken met het voorschrijven van alleen opioïden (gecorrigeerde odds ratio [aOR, adjusted Odds Ratio], 1,49 [95%-BI; 1,18 tot 1,88,  $p < 0,001$ ]).

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

#### Gebruik bij ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn met gabapentine geen systematische onderzoeken verricht bij patiënten van 65 jaar of ouder. In één dubbelblinde studie bij patiënten met neuropathische pijn kwamen slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie in een wat hoger percentage voor bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij jongere patiënten. Afgezien hiervan duiden klinische onderzoeken in deze leeftijdsgroep er echter niet op dat er andere bijwerkingen optreden dan waargenomen bij jongere patiënten.

#### Pediatrische patiënten

De effecten van langetermijntherapie met gabapentine (langer dan 36 weken) op het leren, de intelligentie en de ontwikkeling van kinderen en adolescenten zijn niet adequaat bestudeerd. De voordelen van voortgezette therapie moeten daarom worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke therapie.

#### 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.

#### Abstinentievervalsingen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentievervalsingen waargenomen. Abstinentievervalsingen 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 abstinentievervalsingen 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).

#### 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.

#### Laboratoriumtesten

Er kunnen vals-positieve uitslagen worden verkregen bij de semikwantitatieve bepaling van de totale hoeveelheid eiwit in urine met gebruik van dipsticks. Het wordt daarom aanbevolen een positief testresultaat dat met dipsticks is verkregen te verifiëren met methodes op basis van een ander analytisch principe, zoals de biureetmethode, turbidimetrische methode of kleurstofbinding, of direct te meten met een van deze alternatieve methodes.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn spontane en literatuur meldingen geweest van respiratoire depressie en/of sedatie en overlijden bij het gebruik van gabapentine bij gelijktijdige toediening met middelen die het CZS dempen, waaronder opioïden. In enkele van deze casussen beschouwden de auteurs de combinatie van gabapentine met opioïden als een bijzondere reden tot bezorgdheid bij zwakke patiënten, ouderen, patiënten met een ernstige onderliggende ademhalingsaandoening, polyfarmacie en bij patiënten met middelenmisbruik.

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. Daarom moet goed worden gelet op tekenen van CZS-depressie bij patiënten, die gelijktijdige behandeling met opiaten nodig hebben, zoals slaperigheid, sedatie en respiratoire depressie. Indien nodig moet de dosis gabapentine of opiaat worden verlaagd.

Er is geen interactie waargenomen tussen gabapentine en fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur of carbamazepine.

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

Gelijktijdige toediening van gabapentine en orale anticonceptiva met norethindron en/of ethinylestradiol heeft geen invloed op de steady-state-farmacokinetiek van elk van deze bestanddelen.

Gelijktijdige toediening van gabapentine met aluminium en magnesium bevattende antacida verlaagt de biologische beschikbaarheid van gabapentine met maximaal 24%. Aanbevolen wordt na inname van antacida minstens twee uur te wachten met de inname van gabapentine.

Probenecide heeft geen invloed op de renale excretie van gabapentine.

Bij gelijktijdige toediening van gabapentine met cimetidine treedt een lichte daling van de renale excretie van gabapentine op, die niet klinisch relevant geacht wordt.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

### *Risico's verbonden aan epilepsie en anti-epileptica (AED's) in het algemeen*

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vooral vrouwen die van plan zijn zwanger te worden of zwanger zijn, dienen door een specialist geadviseerd te worden over het mogelijk risico voor de foetus veroorzaakt door zowel epileptische aanvallen als anti-epileptische behandeling. Voor vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, dient de noodzaak van een anti-epileptische behandeling te worden beoordeeld. Bij vrouwen die behandeld worden voor epilepsie mag een anti-epileptische behandeling niet plotseling worden stopgezet, daar dit kan leiden tot ernstige aanvallen die zware gevolgen kunnen hebben voor zowel moeder als kind. Indien mogelijk verdient monotherapie de voorkeur omdat behandeling met meerdere AED's kan leiden tot een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan bij monotherapie, afhankelijk van de gebruikte anti-epileptica.

### *Risico's verbonden aan gabapentine*

Gabapentine passeert de placenta bij de mens.

Gegevens van een Scandinavische observationele studie van meer dan 1700 zwangerschappen blootgesteld aan gabapentine in het eerste trimester toonden geen hoger risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij de kinderen blootgesteld aan gabapentine in vergelijking met de niet-blootgestelde kinderen en vergeleken met de kinderen blootgesteld aan pregabaline, lamotrigine en pregabaline of lamotrigine. Tevens werd geen verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen waargenomen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan gabapentine werden blootgesteld.

Er was beperkt bewijs van een hoger risico op een laag geboortegewicht en vroeggeboorte, maar niet op doodgeboorte, kleine lengte voor de duur van de zwangerschap, lage Apgar-score na 5 minuten en microcefalie bij pasgeborenen van vrouwen die werden blootgesteld aan gabapentine.

Bij dierproeven is reproductieve toxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Gabapentine kan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt indien klinisch noodzakelijk.

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 uitgescheiden in de moedermelk. Het effect op de zuigeling is onbekend en daarom is voorzichtigheid geboden bij de toediening van gabapentine aan zogende moeders. Gabapentine mag door moeders die borstvoeding geven alleen worden gebruikt als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

### Vruchtbaarheid

Er is geen effect op de vruchtbaarheid bij dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

Gabapentine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig beïnvloeden. Gabapentine werkt in op het centrale zenuwstelsel en kan slaperigheid, duizeligheid en andere verwante symptomen veroorzaken. Zelfs als deze ongewenste effecten slechts licht tot matig zijn, kan er gevaar zijn voor patiënten die een voertuig besturen of machines bedienen. Dit geldt vooral bij aanvang van de behandeling en na verhoging van de dosis.

## **4.8 Bijwerkingen**

juli 2023

De ongewenste reacties die zijn waargenomen gedurende klinische studies bij epilepsie (aanvullende therapie en monotherapie) en bij neuropathische pijn zijn in een enkele lijst hieronder weergegeven, gerangschikt naar klasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$  en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Als een ongewenste reactie in verschillende frequenties in klinische studies is waargenomen, is deze ondergebracht bij de hoogst gerapporteerde frequentie.

Aanvullende ongewenste reacties die zijn gemeld tijdens postmarketing ervaring zijn schuingedrukt opgenomen met de frequentie "Niet bekend" (kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Virale infectie
Vaak	Pneumonie, luchtweginfectie, urineweginfectie, infectie, middenoorontsteking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	Leukopenie
Niet bekend	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Allergische reacties (bijvoorbeeld urticaria)
Niet bekend	Overgevoeligheidssyndroom, een systemische reactie met een variabele presentatie die koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie en soms andere tekenen en verschijnselen kan veroorzaken, anafylaxie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Anorexia, toegenomen eetlust
Soms	Hyperglykemie (meestal waargenomen bij patiënten met diabetes)
Zelden	Hypoglykemie (meestal bij patiënten met diabetes)
Niet bekend	hyponatriëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Vijandige gezindheid, verwardheid en emotionele labiliteit, depressie, angst, nervositeit, abnormale gedachten
Soms	agitatie
Niet bekend	Suïcidale ideevorming, hallucinaties, geneesmiddelafhankelijkheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Slaperigheid, duizeligheid, ataxie
Vaak	Convulsies, hyperkinesie, dysartrie, amnesie, tremor, slapeloosheid, hoofdpijn, gewaarwordingen van paresthesie, hypo-esthesie, abnormale coördinatie, nystagmus, toegenomen, afgenomen of afwezige reflexen
Soms	Hypokinesie, mentale achteruitgang
Zelden	Bewustzijnsverlies
Niet bekend	Andere bewegingsstoornissen (bijvoorbeeld choreoathetose, dyskinesie, dystonie)
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak	Vertigo



Niet bekend	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Hartkloppingen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie, vasodilatatie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Dyspnoe, bronchitis, faryngitis, hoest, rinitis
Zelden	Ademdepressie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Braken, misselijkheid, tandafwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, droge mond of keel, flatulentie
Soms	Dysfagie
Niet bekend	Pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Hepatitis, geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Gezichtsoedeem, purpura vaak omschreven als kneuzingen tengevolge van lichamelijk trauma, huiduitslag, pruritus, acne
Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4), erythema multiforme, angio-oedeem, alopecia
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Vaak:	Artralgie, myalgie, rugpijn, spiertrekkingen
Niet bekend	Rhabdomyolyse, myoclonus
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Niet bekend	Acuut nierfalen, incontinentie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Impotentie
Niet bekend	Borsthypertrofie, gynaecomastie, seksueel disfunctioneren (waaronder veranderingen in libido, ejaculatie stoornissen en anorgasmie)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, koorts
Vaak	Perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, griepsyndroom
Soms	Gegeneraliseerd oedeem
Niet bekend	Onttrekkingsverschijnselen*, pijn op de borst. Plotseling onverwacht overlijden is gemeld, waarbij een oorzakelijk verband met de gabapentinebehandeling niet is vastgesteld.
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Afname van het aantal witte bloedcellen, gewichtstoename
Soms	Verhoogde leverfunctietest AST, ALT en bilirubine
Niet bekend	toegenomen creatine fosfokinase spiegels in bloed
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Vaak	Onopzettelijk letsel, botbreuk, schaafwonden
Soms	Vallen

juli 2023

\*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 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 behandeling met gabapentine zijn er gevallen van acute pancreatitis gemeld. Het oorzakelijk verband met gabapentine is niet duidelijk (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan vanwege een eindstadium van nierfalen is myopathie met verhoogde creatinekinase spiegels gemeld.

Luchtweginfecties, middenoorontsteking, convulsies en bronchitis zijn alleen in klinische studies bij kinderen gemeld. In klinische studies bij kinderen werd bovendien vaak melding gemaakt van agressief gedrag en hyperkinesie.

#### 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](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Er is geen acute, levensbedreigende toxiciteit waargenomen bij overdosering van gabapentine tot maximaal 49 g.

Symptomen van overdosering waren duizeligheid, dubbelzien, onduidelijk praten, slaperigheid, bewustzijnsverlies, lethargie en lichte diarree. Alle patiënten zijn met ondersteunende zorg volledig hersteld. Verminderde absorptie van gabapentine bij hogere doses kan de absorptie bij overdosering beperken en zo toxiciteit door overdosering minimaliseren.

Gabapentine overdosering kan, met name in combinatie met andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel resulteren in coma.

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 geïndiceerd zijn.

Een oraal ingenomen dodelijke dosis gabapentine is niet gevonden bij muizen en ratten die doses tot 8000 mg per kg ontvingen. Teken van acute toxiciteit bij dieren zijn ataxie, moeilijke ademhaling, ptosis, hypoactiviteit of opwindings.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere anti-epileptica

ATC-code: N03AX12

#### Werkingsmechanisme

Gabapentine dringt makkelijk door in de hersenen en voorkomt toevallen bij een aantal dierproeven met epilepsie. Gabapentine bezit niet de affiniteit voor ofwel de GABAA of GABAB receptor en het verandert ook niet het metabolisme van GABA. Het bindt niet aan andere neurotransmitter receptoren van de hersenen en gaat geen interactie aan met natriumkanalen. Gabapentine bindt met hoge affiniteit aan de  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) subeenheid van spanningsafhankelijke calciumkanalen en het wordt voorgesteld dat de binding aan de  $\alpha 2\delta$  subeenheid betrokken kan zijn bij de anti-epileptische effecten van gabapentine bij dieren. Wijde panel screening suggereert geen andere drugtarget dan  $\alpha 2\delta$ .

Bewijs van verschillende pre-klinische modellen tonen aan dat de farmacologische activiteit van gabapentine gemedieerd kan worden via binding aan de  $\alpha 2\delta$  door een afname in release van excitatoire neurotransmitters in het gebied van het centraal zenuwstelsel. Een dergelijke activiteit kan aan de anti-epileptische activiteit van gabapentine ten grondslag liggen. De relevantie van deze acties van gabapentine voor de anti-epileptische effecten bij mensen moet nog worden vastgesteld.

Gabapentine toont ook werkzaamheid bij verschillende pre-klinische pijnmodellen bij dieren. Specifieke binding van gabapentine aan de  $\alpha 2\delta$  subeenheid wordt voorgesteld te leiden tot verscheidene verschillende acties die verantwoordelijk kunnen zijn voor analgetische activiteit bij diermodellen. De analgetische activiteiten van gabapentine kunnen voorkomen in het ruggemerg en ook in de hogere hersencentra door interacties met aflopende pijn remmende wegen. De relevantie van deze pre-klinische eigenschappen voor klinische actie bij mensen is niet bekend.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie betreffende aanvullende behandeling van partiële aanvallen bij kinderen van 3 tot 12 jaar toonde een numeriek, maar niet statistisch significant verschil in de 50% responsratio ten gunste van de gabapentinegroep vergeleken met placebo. Aanvullende post-hoc analyses van de responsratio's per leeftijd lieten geen statistisch significant effect van de leeftijd zien, noch als continue, noch als dichotome variabele (leeftijdsgroepen 3 – 5 en 6 – 12 jaar).

De gegevens van deze aanvullende post-hoc analyse zijn in onderstaande tabel kort samengevat:

Respons ( $\geq 50\%$ verbeterd) per behandeling en leeftijd MITT*-populatie			
Leeftijdscategorie	Placebo	Gabapentine	P-waarde
< 6 jaar	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 tot 12 jaar	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

\*De gemodificeerde intentie-tot-behandeling-populatie (MITT-populatie) werd gedefinieerd als alle patiënten, gerandomiseerd naar studiemedicatie, die ook evalueerbare aanvalsdagboeken beschikbaar hadden over 28 dagen gedurende zowel de normaalperiode als de dubbelblindfasen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening worden de piekplasmaconcentraties van gabapentine binnen 2 à 3 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid van gabapentine (de fractie van de geabsorbeerde dosis) heeft de neiging bij hogere doseringen af te nemen. De absolute biologische beschikbaarheid van een capsule van 300 mg bedraagt ongeveer 60%. Voedselinname, ook de inname van vetrijk voedsel, heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van gabapentine.

Herhaalde toediening beïnvloedt de farmacokinetiek van gabapentine niet. Hoewel de plasmaconcentraties van gabapentine in klinische onderzoeken over het algemeen schommelen tussen 2 en 20 microgram/ml, zijn dergelijke concentraties niet voorspellend voor de veiligheid of de werkzaamheid. De farmacokinetische parameters vindt u in tabel 3.

Tabel 3

Overzicht van de gemiddelde (%CV) steady-state-farmacokinetische parameters van gabapentine na toediening iedere 8 uur

Farmacokinetische parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = Maximale steady-state-plasmaconcentratie  
 t<sub>max</sub> = Tijd om C<sub>max</sub> te bereiken  
 T1/2 = Eliminatiehalfwaardetijd  
 AUC(0-8) = Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve bij steady state van tijd 0 tot 8 uur na toediening  
 Ae% = Percentage van de dosis dat onveranderd in de urine is uitgescheiden van tijd 0 tot 8 uur na toediening  
 NA = Niet beschikbaar

### Verdeling

Gabapentine wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden en heeft een verdelingsvolume van 57,7 liter. Bij patiënten met epilepsie bedraagt de gabapentineconcentratie in het cerebrospinaal vocht ongeveer 20% van de corresponderende steady-state-dalplasmaconcentratie. Gabapentine wordt uitgescheiden in de moedermelk van zogende vrouwen.

### Biotransformatie

Er is geen bewijs voor de metabolisatie van gabapentine bij mensen. Gabapentine induceert de hepatische mixed-function oxidase-enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van geneesmiddelen niet.

### Eliminatie

Gabapentine wordt uitsluitend onveranderd geëlimineerd door renale excretie. De eliminatiehalfwaardetijd van gabapentine is gemiddeld 5 tot 7 uur en onafhankelijk van de dosis.

Bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmaklaring van gabapentine verlaagd. De eliminatiesnelheidsconstante, plasmaklaring en renale klaring van gabapentine zijn rechtevenredig met de creatinineklaring.

Gabapentine wordt uit het plasma verwijderd door hemodialyse. Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten onder hemodialyse (zie rubriek 4.2).

### Pediatrische populatie

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 farmacokinetische studie bij 24 gezonde pediatrie vrijwilligers met een leeftijd van 1 maand tot 48 maanden werd een verlaging van ongeveer 30% in blootstelling (AUC), lagere C<sub>max</sub> en hogere

juli 2023

klaring per lichaamsgewicht waargenomen in vergelijking met beschikbare gemelde gegevens bij kinderen ouder dan 5 jaar.

### Lineariteit/non-lineariteit

De biologische beschikbaarheid van gabapentine (de fractie van de geabsorbeerde dosis) neemt af bij hogere doseringen. Dit verleent non-lineariteit aan farmacokinetische parameters, waaronder de parameter voor biologische beschikbaarheid (F), bijv.  $Ae\%$ , CL/F, Vd/F. Eliminatie-farmacokinetiek (farmacokinetische parameters waarin F niet is opgenomen, zoals CLr en T1/2) wordt het best omschreven door lineaire farmacokinetiek. De steady-state-plasmaconcentraties van gabapentine kunnen worden voorspeld op basis van de gegevens na enkelvoudige toediening.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Carcinogenese

Gabapentine is gedurende twee jaar aan voedsel van muizen en ratten toegevoegd. De muizen ontvingen 200, 600 en 2000 mg/kg per dag en de ratten 250, 1000 en 2000 mg/kg per dag. Alleen bij mannelijke ratten werd bij de hoogste dosis een statistisch significante toename gezien van acinusceltumoren in de pancreas. De piekplasmaconcentraties van het geneesmiddel waren bij ratten bij 2000 mg/kg per dag tien keer hoger dan de plasmaconcentraties bij mensen bij 3600 mg per dag. De acinusceltumoren in de pancreas van ratten waren laaggradige maligniteiten, zonder invloed op de overleving en zonder metastasering of invasieve groei in het omringende weefsel. Vergelijkbare tumoren werden aangetroffen in de controlegroepen. Het is onduidelijk of de acinusceltumoren in de pancreas van mannelijke ratten relevant zijn voor het risico van carcinogeniciteit bij de mens.

### Mutagenese

Gabapentine is niet genotoxisch gebleken. Gabapentine was niet mutageen bij verschillende standaard *in-vitro*-testen met cellen van bacteriën of zoogdieren. Gabapentine heeft, *in vivo* en *in vitro*, geen structurele chromosomale afwijkingen in cellen van zoogdieren geïnduceerd, en geen vorming van micronuclei in het beenmerg van hamsters.

### Verminderde vruchtbaarheid

Er zijn na toediening van doses tot 2000 mg/kg bij ratten geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of reproductie. Dit is ongeveer vijf keer de maximale dagelijkse dosis voor mensen (op basis van mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte).

### Teratogenese

Gabapentine heeft in de nakomelingen van muizen, ratten en konijnen bij doses tot respectievelijk 50, 30 en 25 keer de dagelijkse dosis voor mensen (3600 mg) geen toename in het aantal afwijkingen veroorzaakt. Dit is respectievelijk vier, vijf en acht keer de dagelijkse dosis voor mensen op basis van mg/m<sup>2</sup>.

Gabapentine heeft een vertraagde ossificatie van de schedel, ruggenwervels, voorpoten en achterpoten van knaagdieren geïnduceerd, wat duidt op groeiachterstand van de foetus. Deze effecten vonden plaats wanneer zwangere muizen oraal een dosis van 1000 of 3000 mg/kg per dag ontvingen tijdens de organogenese, en ratten een dosis van 500, 1000 of 2000 mg/kg vóór en tijdens het paren en gedurende de volledige dracht. Deze doses bedragen ongeveer een tot vijf keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m<sup>2</sup>.

Er zijn geen effecten waargenomen bij zwangere muizen die 500 mg/kg per dag ontvingen (ongeveer de helft van de dagelijkse dosis voor mensen, op basis van mg/m<sup>2</sup>).

Een toename van hydro-ureter en/of hydronefrose is waargenomen bij ratten die in een vruchtbaarheids- en algemene reproductiestudie 2000 mg/kg per dag ontvingen, bij ratten die in een teratologiestudie 1500 mg/kg per dag ontvingen en bij ratten die in een perinataal en postnataal onderzoek 500, 1000 en 2000 mg/kg per dag ontvingen. De significantie van deze uitkomsten is niet

juli 2023

bekend, maar zij worden geassocieerd met een vertraagde ontwikkeling. Deze doses bedragen ongeveer een tot vijf keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m<sup>2</sup>.

In een teratologiestudie bij konijnen waarbij de voedsters tijdens de organogenese 60, 300 en 1500 mg/kg per dag ontvingen, is een toename waargenomen van verlies van foetussen na implantatie. Deze doses bedragen ongeveer 0,3 tot 8 keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m<sup>2</sup>. De veiligheidsmarges zijn onvoldoende om een risico op deze effecten bij mensen uit te sluiten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxypropylcellulose

Mannitol

Poloxameer

Crospovidon

Talk

Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte, ondoorzichtige HDPE tablettenflacons met witte, ondoorzichtige polypropyleen (PP) deksels met droogmiddel (silicagel), in verpakkinggroottes van 20, 30, 45, 50, 90 en 100 tabletten.

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen van 20, 30, 45, 50, 60, 90, 100, 200, 250 en 500 tabletten.

Geperforeerde OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen voor toediening per dosis, in verpakkinggroottes van 90x1 en 500x1 tablet.

Niet alle genoemde verpakkinggroottes worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen specifieke vereisten.

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

Viatris Ltd

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Ierland

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

600 mg: RVG 107978

800 mg: RVG 107979

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van verlening van de vergunning: 23 juni 2011.

Datum van laatste hernieuwing: 28 januari 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1 en 7: 13 december 2023