

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten
Gabapentine Sandoz 800 mg, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg gabapentine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,64 mg lecithine (afkomstig van sojabonen).

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg gabapentine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,84 mg lecithine (afkomstig van sojabonen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

600 mg, filmomhulde tabletten:

zijn witte, capsulevormige filmomhulde tabletten met een logo (600) aan 1 kant ingegraveerd.

800 mg, filmomhulde tabletten:

zijn witte, capsulevormige filmomhulde tabletten.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie

Gabapentine Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en post-herpetische 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. Doseringinstructies voor kinderen onder de 12 jaar worden verderop in deze rubriek gegeven onder een aparte subrubriek.

Tabel 1		
DOSERINGSSHEMA – INITIËLE TITRATIE		
Dag 1 eenmaal daags 300 mg	Dag 2 tweemaal daags 300 mg	Dag 3 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.

Volwassenen en adolescenten:

In klinische onderzoeken is 900 tot 3600 mg per dag een effectieve dosering gebleken. Bij aanvang van de behandeling kan gekozen worden voor titratie van de dosering 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 dosering om de 2-3 dagen worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosering van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosering gabapentine meer geschikt zijn. Een dosering van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosering van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosering van 3600 mg per dag minimaal drie weken. In langdurige, open-label klinische onderzoeken is gebleken dat doseringen tot 4800 mg per dag goed worden verdragen. De totale dagelijkse dosering moet verdeeld over drie giften worden ingenomen. Om te voorkomen dat er alsnog een epileptische aanval optreedt, mag de periode tussen twee doseringen niet langer dan 12 uur zijn.

Kinderen van 6 jaar en ouder:

De startdosering ligt op 10 tot 15 mg/kg per dag en de effectieve dosering wordt bereikt door in een periode van ongeveer drie dagen verder op te bouwen. De effectieve dosering gabapentine voor kinderen van 6 jaar en ouder is 25 tot 35 mg/kg per dag. In een langdurig klinisch onderzoek bleek een dosering tot 50 mg/kg per dag goed te worden verdragen. De totale dagelijkse dosering 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 dosering volgens Tabel 1. Als alternatief kan worden begonnen met een startdosering 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 dosering om de 2-3 dagen worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosering van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosering gabapentine meer geschikt zijn. Een dosering van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosering van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosering 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 gedurende een periode van meer dan vijf maanden niet gekeken naar de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel. 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 bijv. laag lichaamsgewicht, na orgaantransplantatie enz. moet de dosis langzamer worden opgebouwd, bijvoorbeeld in kleinere stappen of door langere intervallen tussen de dosisverhogingen.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

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

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie zoals vermeld in Tabel 2 en/of patiënten die hemodialyse ondergaan. Gabapentine 100 mg capsules kunnen 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 dosering ^a (mg/dag)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

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

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

c Verlaag de dagelijkse dosering 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 dosering voor patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min te krijgen).

Gebruik bij patiënten die hemodialyse ondergaan

Voor patiënten die hemodialyse ondergaan 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.

Opmerking: de aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook andere bereidingen beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Gabapentine Sandoz 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

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

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. 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 (zie rubriek 4.8).

Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

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 en de beschikbare

gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor gabapentine niet uit. 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 suïcidaal 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

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).

Epileptische aanvallen

Hoewel niet bewezen is dat zich ernstige aanvallen kunnen voordoen bij gabapentine, bespoedigt abrupt stoppen met anti-epileptica bij epileptische patiënten mogelijk status epilepticus (zie rubriek 4.2).

Net als bij andere anti-epileptica krijgen sommige patiënten vaker aanvallen of ontwikkelen ze nieuwe soorten aanvallen bij het gebruik van gabapentine.

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

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, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met gabapentine zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing meldingen geweest van verwardheid, verlies van bewustzijn en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd 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 neurologische aandoening of nierinsufficiëntie. Het kan noodzakelijk zijn de dosis bij deze patiënten aan te passen.

Ouderen (65 jaar of 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.

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, slapeloosheid, 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

Er kunnen vals-positieve uitslagen worden verkregen bij de semi-kwantitatieve 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.

Gabapentine Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

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 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. Daarom moet goed worden gelet op tekenen van CZS-depressie bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met opioïden, zoals slaperigheid, sedatie en onderdrukte ademhaling. Indien nodig moet de dosis gabapentine of opioïde 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 in het algemeen

Het risico van geboortefwijkingen is voor kinderen van moeders die behandeld worden met antiepileptica twee tot drie keer hoger dan normaal. Veel voorkomende geboortefwijkingen zijn een hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Therapie met meerdere anti-epileptica middelen kan in verband worden gebracht met een hoger risico van aangeboren afwijkingen dan monotherapie. Het is daarom van belang daar waar mogelijk monotherapie toe te passen. Vrouwen die een grote kans hebben om zwanger te worden of vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geadviseerd worden door een specialist. Voor vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moet de noodzaak van behandeling met anti-epileptica worden beoordeeld. Anti-epileptische therapie mag niet plotseling worden stopgezet, daar dit kan leiden tot ernstige aanvallen die zware gevolgen kunnen hebben voor zowel moeder als kind. Ontwikkelingsachterstanden worden bij kinderen van moeders met epilepsie nauwelijks geconstateerd. Het is niet mogelijk de oorzaak van een eventuele ontwikkelingsachterstand te differentiëren naar genetische of sociale factoren, epilepsie bij de moeder of blootstelling aan antiepileptica.

Risico's verbonden aan gabapentine

Gabapentine passeert de placenta bij de mens.

Er zijn geen of beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van gabapentine bij zwangere vrouwen.

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.

Bij dierproeven is reproductieve toxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Gabapentine mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vanwege de epilepsie en het gelijktijdige gebruik van andere anti-epileptica tijdens de gerapporteerde zwangerschappen kunnen er geen definitieve conclusies worden getrokken over het bestaan van een causaal verband tussen een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen bij inname van gabapentine tijdens de zwangerschap.

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

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens).

Aanvullende bijwerkingen die gemeld zijn in post-marketing onderzoek, worden schuingedrukt opgenomen in onderstaande lijst met frequentie '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.

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

Orgaansysteemklasse

Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak:

virale infectie

Vaak:

pneumonie, luchtweginfectie, urineweginfectie, infectie, middenoorontsteking

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie
Niet bekend: *trombocytopenie*

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties (bijvoorbeeld urticaria)
Niet bekend: *overgevoeligheidssyndroom, een systemische reactie die koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie, en soms ook andere tekenen en symptomen kan omvatten anafylaxie (zie rubriek 4.4)*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexia, toegenomen 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: vijandige gezindheid, verwarring en emotionele labiliteit, depressie, angststoornissen, nervositeit, abnormale gedachten
Soms: agitatie
Niet bekend: *hallucinaties, suïcidale ideevorming, genesmiddelaafhankelijkheid*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, duizeligheid, ataxie
Vaak: convulsies, hyperkinesie, dysartrie, amnesie, tremor, slapeloosheid, hoofdpijn, gevoelens van paresthesie, hypoesthesie, abnormale coördinatie, nystagmus, toegenomen, afgenomen of afwezige reflexen
Soms: hypokinesie, geestelijke aftakeling
Zelden: bewustzijnsverlies
Niet bekend: *andere bewegingsstoornissen (bijvoorbeeld choreoathetose, dyskinesie, dystonie)*

Oogaandoeningen

Vaak: gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo
Niet bekend: *tinnitus*

Hartaandoeningen

Soms: hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie, vasodilatatie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspneu, bronchitis, faryngitis, hoest, rinitis

Zelden: ademdepressie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: braken, misselijkheid, tandheelkundige afwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, droge mond of keel, flatulentie

Soms: dysfagie

Niet bekend: *pancreatitis*

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: *hepatitis, geelzucht*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: gezichtsoedeem, purpura vaak omschreven als kneuzingen tengevolge van lichamelijk trauma, huiduitslag, pruritus, acne

Niet bekend: *Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, erythema multiforme, alopecia, toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4)*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: artralgie, myalgie, rugpijn, spierschokken

Niet bekend: *rabdomyolyse, myoclonus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: *acuut nierfalen, incontinentie*

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: impotentie.

Niet bekend: *hypertrofie van de borsten, gynaecomastie, seksuele disfunctie (inclusief veranderingen in libido, ejaculatie-aandoeningen en anorgasmie)*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid, koorts

Vaak: perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, influenzasyndroom

Soms: gegeneraliseerd oedeem

Niet bekend: *onttrekingsverschijnselen*, pijn op de borst. Plotseling onverwacht overlijden is gemeld, waarbij een oorzakelijk verband met de gabapentine-behandeling niet is vastgesteld.*

Onderzoeken

Vaak: afname van witte bloedcellen, gewichtstoename

Soms: verhoogde leverfunctietesten SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) en bilirubine

Niet bekend: *verhoogde creatinefosfokinase spiegels in het bloed*

Letsels en intoxicaties

Vaak: onopzettelijk letsel, botbreuk, schaafwonden

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, slapeloosheid, 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 als gevolg van eindstadium nierfalen is myopathie met verhoogde creatininekinasespiegels 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 hyperkinesieën.

Sojalecithine kan zeer zelden 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

Er is geen acute, levensbedreigende toxiciteit waargenomen bij overdosering van gabapentine tot maximaal 49 gram. Symptomen van overdosering waren duizeligheid, dubbel zien, onduidelijk praten, slaperigheid, bewustzijnsverlies, lethargie en milde diarree. Alle patiënten zijn met ondersteunende zorg volledig hersteld. Verminderde absorptie van gabapentine bij hogere doses kan de absorptie van het geneesmiddel bij overdosering beperken en zo toxiciteit door overdosering minimaliseren.

Overdosering met gabapentine, in het bijzonder in combinatie met andere CZS-depressiva, kan coma tot gevolg hebben.

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 en opwinding.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groepen: andere anti-epileptica, ATC-code: N03 AX 12

Werkingsmechanisme

Gabapentine dringt gemakkelijk in de hersenen door en voorkomt aanvallen in een aantal epilepsiediermodellen. Gabapentine heeft geen affiniteit voor de GABAA- of GABAB-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 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. Additionele post-hoc analyses van de responsratio's per leeftijd liet 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 additionele 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 op studiemedicatie die ook evalueerbare aanvalsdagboeken beschikbaar hadden over 28 dagen gedurende zowel de normaalperiode als de dubbelblindfasen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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 µg/ml, zijn dergelijke concentraties niet voorspellend voor de veiligheid en 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	%C V	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%CV
C _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (u)	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×u/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Maximale steady state plasmaconcentratie

t_{max} = Tijd om C_{max} te bereiken

T1/2 = Eliminatiehalfwaardetijd

AUC(0-8) = Steady state oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijd 0 tot 8 uur na toediening

Ae% = Percentage van de dosering dat onveranderd in de urine is uitgescheiden van tijd 0 tot 8 uur na toediening

NA = Niet beschikbaar

Distributie

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 dal-plasmaconcentratie. 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 recht evenredig 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).

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 onder 5 jaar gelijk aan de plasmaconcentratie bij volwassenen, indien gedoseerd in mg/kg.

In een farmacokinetiek studie bij 24 gezonde pediatrie proefpersonen in de leeftijd van 1 tot 48 maanden, is een ongeveer 30% lagere blootstelling (AUC), lagere C_{max} en hogere klaring per lichaamsgewicht waargenomen in vergelijking met beschikbare gerapporteerde data 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 CL_r en T_{1/2}) 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 piekconcentraties van plasma acatieve stoffen 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 'low-grade' maligniteiten, zonder invloed op de overleving en zonder metastasering of invasieve groei in het omringende weefsel. Identieke 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 er is geen micronucleïvorming aangetroffen 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 (ongeveer vijf keer de maximale dagelijkse dosis voor mensen op basis van mg/m² lichaamsoppervlakte).

Teratogenese

Gabapentine heeft in de nakomelingen van muizen, ratten en konijnen bij doses tot respectievelijk 50, 30 en 25 keer de dagelijkse dosering 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/m².

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 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/m².

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/m²).

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 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/m².

In een teratologiestudie bij konijnen, waarbij de zwangere konijnen 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 acht keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m². De veiligheidsmarges zijn onvoldoende om een risico op deze effecten bij mensen uit te sluiten.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Macrogol 4000
Gepregelatineerd zetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Poly (vinyl alcohol)
Titaniumdioxide (E 171)
Talk
Lecithine (afkomstig uit sojabonen)
Xantaangom

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/Aluminium blisters en verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

50, 60, 90, 100, 200, 200 (2x100), samples met 20 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gabapentine Sandoz 600 mg - RVG 108587
Gabapentine Sandoz 800 mg - RVG 108588

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 16 juli 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024