

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTINFORMATIE

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine AmaroX 100 mg, harde capsules  
Gabapentine AmaroX 300 mg, harde capsules  
Gabapentine AmaroX 400 mg, harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg gabapentine.  
Elke harde capsule bevat 300 mg gabapentine.  
Elke harde capsule bevat 400 mg gabapentine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Wit tot gebroken wit korrelig poeder gevuld in maat "3" harde gelatinecapsules met witte ondoorzichtige dop bedrukt met "H" in blauwe kleur en witte ondoorzichtige romp bedrukt met "G1" in blauwe kleur.

Wit tot gebroken wit korrelig poeder gevuld in harde gelatinecapsules maat "1" met witte ondoorzichtige dop bedrukt met "H" in blauwe kleur en witte ondoorzichtige romp bedrukt met "G2" in blauwe kleur.

Wit tot gebroken wit korrelig poeder gevuld in maat "0" harde gelatinecapsules met witte ondoorzichtige dop bedrukt met "H" in blauwe kleur en witte ondoorzichtige romp bedrukt met "G3" in blauwe kleur.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Epilepsie

Gabapentine AmaroX 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 AmaroX 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 AmaroX 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 subhoofdjke.

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 er met gabapentine gestopt dient te 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 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 om de 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 dient in minimaal één week te worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag dient minimaal twee weken te 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 dient verdeeld over drie giften te 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 werkzame dosis wordt bereikt door in een periode van ongeveer drie dagen deze al titrerend verder op te bouwen. De werkzame 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 dient verdeeld over drie giften te 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 andere anti-epileptische 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 om de 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 dient in minimaal één week te worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag dient minimaal twee weken te 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 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 dient te worden behandeld voor perifere neuropathische pijn, dient de behandelend arts de klinische status van de patiënt te beoordelen en nagaan of aanvullende behandeling nodig is.

#### Instructie voor alle indicatiegebieden

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

#### 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.

#### Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis 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.

DOSIS GABAPENTINE BIJ VOLWASSENEN OP BASIS VAN NIERFUNCTIE	
Creatinineklaring (ml/min)	Totale dagelijkse dosis <sup>a</sup> (mg per 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 dient verdeeld over de dag in drie giften te worden ingenomen. De verlaagde dosis geldt voor patiënten met nierinsufficiëntie (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 (bijv.: patiënten met een creatinineklaring van 7,5 ml/min dienen de helft van de dagelijkse dosis 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 dient de onderhoudsdosis van gabapentine te 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 AmaroX kan worden ingenomen met of zonder voedsel en dient in zijn geheel te worden geslikt met voldoende vloeistof (bijv. een glas water).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 zien van het risico op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend. Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn waargenomen bij patiënten die met gabapentine werden behandeld in de postmarketingervaring (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten worden geadviseerd om medisch advies in te winnen als er tekenen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag optreden. Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te 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 zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag.

##### Acute pancreatitis

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

##### Epileptische aanvallen

Hoewel er geen bewijs is voor het voorkomen van terugkerende aanvallen 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. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van gabapentine aan patiënten met verschillende soorten aanvallen, 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 en andere middelen die het CZS dempen

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met middelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) dempen, waaronder opioïden, nodig hebben, dienen nauwlettend te worden geobserveerd voor tekenen van depressie van het 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 gelijktijdige behandeling met middelen die het CZS dempen, waaronder opioïden, te worden verlaagd (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.

#### 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 langetermijnbehandeling 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 langdurige behandeling dienen daarom te 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.

#### Abstinientieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinientieverschijnselen waargenomen. Abstinientieverschijnselen 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 abstinentiesverschijnselen 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 AmaroX bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde 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, 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. 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 is geen interactie waargenomen tussen gabapentine en fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur of carbamazepine.

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

Gelijktijdige toediening van gabapentine en orale anticonceptiva die norethindron en/of ethinylestradiol bevatten, 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 een anti-epileptisch middel twee tot drie keer hoger dan normaal. De meest voorkomende geboortefwijkingen zijn een hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neurale buisdefecten. Behandeling met meerdere anti-epileptische middelen kan in verband worden gebracht met een hoger risico op 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 dienen geadviseerd te worden door een specialist. Voor vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, dient de noodzaak van een anti-epileptische behandeling te worden beoordeeld. Een anti-epileptische behandeling 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 zelden geconstateerd. Het is niet mogelijk de oorzaak van een eventuele ontwikkelingsachterstand te differentiëren naar genetische of sociale factoren, epilepsie bij de moeder of de anti-epileptische behandeling.

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.

Risico's verbonden aan gabapentine

Gabapentine passeert de placenta bij de mens.

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

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

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

#### 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 het vermogen om machines te bedienen**

Gabapentine AmaroX kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig beïnvloeden. Gabapentine werkt in op het centraal 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). Wanneer een ongewenste reactie met verschillende frequenties in klinische studies is waargenomen, is deze ondergebracht bij de hoogst gerapporteerde frequentie.

Aanvullende bijwerkingen die gemeld zijn in postmarketingonderzoek, zijn schuingedrukt opgenomen in onderstaande lijst met frequentie 'Niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

<b>Systeem/orgaanklasse</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	<i>trombocytopenie</i>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	allergische reacties (bijv. urticaria)
Niet bekend	<i>overgevoeligheidssyndroom (een systemische reactie die koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie, en soms ook andere tekenen en symptomen kan omvatten), anafylaxie (zie rubriek 4.4)</i>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	anorexia, toegenomen eetlust
Soms	hyperglykemie (het meest waargenomen bij patiënten met diabetes)
Zelden	hypoglykemie (het meest waargenomen bij patiënten met diabetes)
Niet bekend	<i>hyponatriëmie</i>
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	vijandige gezindheid, verwarring en emotionele labiliteit, depressie, angststoornissen, nervositeit, abnormale gedachten
Soms	agitatie
Niet bekend	Hallucinaties, suïcidale gedachten, Geneesmiddelafhankelijkheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	slaperigheid, duizeligheid, ataxie
Vaak	convulsies, hyperkinesie, dysartrie, amnesie, tremor, slapeloosheid, hoofdpijn, gevoelens van paresthesie, hypo-esthesie, abnormale coördinatie, nystagmus, toegenomen, afgenomen of afwezige reflexen
Soms	hypokinesie, geestelijke aftakeling
Zelden	bewustzijnsverlies
Niet bekend	<i>andere bewegingsstoornissen (bijv. choreoathetose, dyskinesie, dystonie)</i>
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak	vertigo
Niet bekend	<i>tinnitus</i>
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	hartkloppingen



<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	hypertensie, vasodilatatie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	dyspneu, bronchitis, faryngitis, hoest, rhinitis
Zelden	ademdepressie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, misselijkheid, tandheelkundige afwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, droge mond of keel, flatulentie
Soms	dysfagie
Niet bekend	<i>pancreatitis</i>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	<i>hepatitis, geelzucht</i>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	gezichtsoedeem, purpura vaak omschreven als kneuzingen tengevolge van lichamelijk trauma, huiduitslag, pruritus, acne
Niet bekend	<i>Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, erythema multiforme, alopecia, toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4)</i>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	artralgie, myalgie, rugpijn, spierschokken
Niet bekend	<i>rabdomyolyse, myoclonus</i>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Niet bekend	<i>acuut nierfalen, incontinentie</i>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	impotentie
Niet bekend	<i>hypertrofie van de borsten, gynaecomastie, seksuele disfunctie (inclusief veranderingen in libido, ejaculatie-aandoeningen en anorgasmie)</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	vermoeidheid, koorts
Vaak	perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, influenzasyndroom
Soms	gegeneraliseerd oedeem
Niet bekend	<i>onttrekingsverschijnselen<sup>*</sup>, pijn op de borst. Plotseling onverwacht overlijden is gemeld, waarbij een oorzakelijk verband met de gabapentinebehandeling niet is vastgesteld.</i>
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	afname van witte bloedcellen, gewichtstoename
Soms	verhoogde leverfunctietesten SGOT (AST), SGPT (ALT) en bilirubine
Niet bekend	<i>verhoogde creatinefosfokinasespiegels in het bloed</i>
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
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, pijnen, 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 creatinekinasespiegels 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.

#### 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, 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-onderdrukkende middelen, 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 ernstige nierinsufficiëntie kan hemodialyse echter wenselijk zijn.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: gabapentinoïd, ATC-code: N02BF01

#### Werkingsmechanisme

Gabapentine dringt gemakkelijk in de hersenen door en voorkomt aanvallen in een aantal epilepsiediermodellen. Gabapentine heeft geen affiniteit voor de GABA<sub>A</sub>- of GABA<sub>B</sub>-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  $\alpha 2\delta$  (alfa<sub>2</sub>-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 diermodellen. 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 analyse 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 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 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, waaronder 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  $\mu\text{g/ml}$  en 20  $\mu\text{g/ml}$ , zijn dergelijke concentraties niet voorspellend voor de veiligheid en werkzaamheid. De farmacokinetische parameters zijn weergegeven 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
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{\max}$ (uur)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (uur)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
$AUC_{(0-8)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ )	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NB	NB	47,2	(25)	34,4	(37)
$C_{\max}$ = Maximale steady state plasmaconcentratie						
$t_{\max}$ = Tijd om $C_{\max}$ te bereiken						

$T_{1/2}$  = Eliminatiehalfwaardetijd

$AUC_{(0-8)}$  = Steady state oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijd 0 tot 8 uur na toediening

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

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

Bij oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie 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 > 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  $C_{max}$  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  $CLr$  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 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 '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 op carcinogeniciteit bij de mens.

#### Mutagenese

Gabapentine is niet genotoxisch gebleken. Het 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 micronucleïevorming 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. 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 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 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 acht 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**

#### Capsule-inhoud

Mannitol

Zetmeel, gepregelatineerd (maïsze)

Talk

#### Capsuledop/body

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurilsulfaat

## Drukinkt

Schellak (E904)

Indigokarmijnaluminiumzout (E132)

### **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**

Doorzichtige blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50, 90, 100 en 200 capsules, hard.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Amarox Pharma B.V.

Rouboslaan 32

2252 TR Voorschoten

Nederland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gabapentine AmaroX 100 mg, harde capsules: RVG 127030

Gabapentine AmaroX 300 mg, harde capsules: RVG 127031

Gabapentine AmaroX 400 mg, harde capsules: RVG 127032

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 28 maart 2024