Gerenvooieerde versie

GABAPENTINE TEVA 100 MG
GABAPENTINE TEVA 300 MG
GABAPENTINE TEVA 400 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS **Datum : 7 september 2026**
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken **Bladzijde : 1**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

100 mg: harde capsule (ongeveer 16 mm lang), met een witte ondoorzichtige romp met TV 3494 in het zwart gedrukt en een lichtbruine ondoorzichtige dop met TV 3494 in het wit gedrukt
300 mg: harde capsule (ongeveer 19 mm lang), met een gele ondoorzichtige romp met TV 3495 in het zwart gedrukt en een lichtbruine ondoorzichtige dop met TV 3495 in het zwart gedrukt
400 mg: harde capsule (ongeveer 22 mm lang), met een oranje ondoorzichtige romp met TV 3496 in het zwart gedrukt en een lichtbruine ondoorzichtige dop met TV 3496 in het zwart gedrukt

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie
Gabapentine Teva 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 Teva 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 Teva 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 aparte subrubriek.

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 na te gaan 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.

Verminderde nierfunctie
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.

Tabel 2. Dosis Gabapentine bij volwassenen op basis van nierfunctie

Creatinineklaring (ml/min)	Totale dagelijkse dosis[a] (mg per 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 dosis dient verdeeld over de dag in drie giften te worden ingenomen. De verlaagde dosis 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 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 kan worden ingenomen met of zonder voedsel en dient in zijn geheel te worden ingeslikt 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 suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende behandeling met gabapentine na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden. Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Stopzetting van de behandeling met gabapentine moet worden overwogen in geval van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

Acute pancreatitis
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 patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie, een luchtweg- of neurologische aandoening, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van middelen die het CZS dempen en bij ouderen kan een hoger risico op deze bijwerking voorkomen. 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 geneesmiddelafhankelijkheid 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 tekenen en 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 of dosisverlaging van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieverschijnselen waargenomen (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte te worden gebracht bij het begin van de behandeling. De vaakst gemelde symptomen zijn angst, slapeloosheid, misselijkheid, pijnen, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise. Het optreden van abstinentieverschijnselen kan wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid. Indien de behandeling met gabapentine stopgezet of de dosis verlaagd dient te worden, wordt aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Myasthenia gravis
Gabapentine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat in de fase na het in de handel brengen gevallen zijn gemeld van exacerbatie van myasthenia gravis bij gebruik van gabapentine.

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.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, wat 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 (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 1.700 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
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 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 (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)

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.

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Virale infectie
Vaak	Pneumonie, luchtweginfectie, urineweginfectie, infectie, middenoorontsteking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Leukopenie
Niet bekend	*Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Allergische reacties (bijv. 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	*Suïcidale ideevorming, hallucinaties, geneesmiddelafhankelijkheid*
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 (bijv. 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, rhinitis
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 ten gevolge 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	*Rhabdomyolyse, myoclonus, exacerbatie van myasthenia gravis*

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	*Onttrekkingsverschijnselen*, 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 (AST), SGPT (ALT) en bilirubine
Niet bekend	*Verhoogde creatinefosfokinasespiegels in het bloed*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	Onopzettelijk letsel, botbreuk, schaafwonden
Soms	Vallen

* na stopzetting of dosisverlaging van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. Abstinentieverschijnselen kunnen kort na stopzetting of dosisverlaging optreden, meestal binnen 48 uur (zie rubriek 4.4).

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.

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 een ernstig verminderde nierfunctie 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: andere analgetica en antipyretica; gabapentinoïden, ATC-code: N02BF01

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 α2δ (alfa2-delta) subeenheid van spanningsafhankelijke calciumkanalen. Er wordt geopperd dat binding aan de α2δ 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 α2δ.

Bewijs afkomstig van verschillende preklinische modellen leert dat de farmacologische werking van gabapentine mogelijk wordt gemedieerd door binding aan α2δ 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 α2δ 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:

Tabel 3. Respons percentages per leeftijd

Respons (≥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 µg/ml en 20 µg/ml, zijn dergelijke concentraties niet voorspellend voor de veiligheid en werkzaamheid. De farmacokinetische parameters zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 4. 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} (µg/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)
$AUC_{(0-8)}$ (µg•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
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 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 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 >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 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 in doses van 200, 600 en 2000 mg/kg/dag en ratten in doses van 250, 1000 en 2000 mg/kg/dag toegevoegd. Een statistisch significante toename in de incidentie van acinusceltumoren in de pancreas werd alleen waargenomen bij mannelijke ratten bij de hoogste dosis. De piekplasmaconcentraties van het geneesmiddel zijn bij ratten bij 2000 mg/kg/dag 10 keer hoger dan de plasmaconcentraties bij mensen die 3600 mg/dag krijgen. De acinusceltumoren in de pancreas van mannelijke ratten zijn 'low-grade' maligniteiten, hadden geen invloed op de overleving, waren niet gemetastaseerd of binnengedrongen in het omringende weefsel en waren vergelijkbaar met die bij gelijktijdige controles. De relevantie van deze acinusceltumoren in de pancreas van mannelijke ratten voor het risico op carcinogeniciteit bij de mens is niet duidelijk.

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 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. Dit is ongeveer vijf keer de maximale dagelijkse dosis voor mensen (op basis van mg/m^2 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^2.

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^2.

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^2).

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^2.

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 dagelijkse dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m^2. 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:
Maïszetmeel
Mannitol (E421)
Talk (E553b)

Capsule-omhulsel:
Gelatine
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Gezuiverd water
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkten:

Zwarte drukinkt:
Schellak (E904)

Zwart ijzeroxide (E172)

100 mg: Witte drukinkt:
Schellak (E904)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen/eenheidsdosis blisterverpakkingen: 30 maanden
HDPE-fles: 30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Gabapentine Teva is verpakt in PVC/PVdC//Alu blisterverpakkingen met 20, 30, 50, 60, 90, 100 of 200 harde capsules of PVC/PVdC//Alu geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen met 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 of 200x1 harde capsules.

HDPE-fles met een door kinderen moeilijk te openen PE-sluiting met 50, 100 of 200 harde capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 132319, Gabapentine Teva 100 mg, harde capsules
RVG 132320, Gabapentine Teva 300 mg, harde capsules
RVG 132321, Gabapentine Teva 400 mg, harde capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 september 2026

0926.6v.LD