

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Gabapentin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten, einschließlich der Berichte nach der Markteinführung und der Literaturübersicht, gibt es ausreichende Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen der In-utero-Exposition gegenüber Gabapentin und dem Auftreten eines neonatalen Entzugssyndroms. Darüber hinaus kann die gleichzeitige In-utero-Exposition gegenüber Gabapentin und Opioiden das Risiko eines neonatalen Entzugssyndroms erhöhen. Der PRAC schlägt daher eine Aktualisierung der Produktinformation vor.

In Anbetracht der verfügbaren Daten, einschließlich der Berichte nach der Markteinführung, können Missbrauch und Abhängigkeit von Gabapentin auch bei Patienten ohne Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte und im Zusammenhang mit therapeutischen Dosen von Gabapentin auftreten. Daher wird es als notwendig erachtet, den Warnhinweis zu Missbrauch und Abhängigkeit zu verstärken. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Information für Gabapentin steht in dieser Hinsicht im Einklang mit den vorangegangenen Aktualisierungen der Produktinformation für Pregabalin (siehe EMEA/H/C/000546/LEG/057 und EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Der Entzug von Gabapentinoxyden wird in der aktuellen Literatur als vergleichbar mit dem Entzug von Benzodiazepinen und Alkohol beschrieben. Gabapentinoide können zu erheblicher körperlicher Abhängigkeit (Toleranz und Entzug) und Anzeichen von psychischer Abhängigkeit führen, d. h. Verlangen, Verlust der Kontrolle über den Konsum, drogensuchendes Verhalten – die alle zentrale Merkmale einer Sucht darstellen (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Nach Bewertung von 161 Fällen bei Patienten ohne psychiatrische Erkrankung oder Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte kam der Zulassungsinhaber Pfizer zu dem Schluss, dass nach dem Absetzen der Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung Entzugssymptome berichtet wurden.

Entzugssymptome können auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen und sind von klinischer Bedeutung. Da jedoch ein ausdrücklicher Warnhinweis zu möglichen Entzugssymptomen derzeit nicht in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten ist, ist der PRAC der Auffassung, dass die derzeitige Kennzeichnung unzureichend ist und schlägt vor, die Informationen in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation in Übereinstimmung mit der Produktinformation zu Pregabalin zu aktualisieren, einschließlich der Aufnahme zusätzlicher Entzugssymptome, die in der Literatur und in spontanen Fallberichten beschrieben wurden.

In der Literatur und in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers wurde über Fälle von toxischer epidermaler Nekrose berichtet, bei denen eine ursächliche Rolle von Gabapentin nicht ausgeschlossen werden kann. Das Steven-Johnson-Syndrom ist in der Produktinformation von Gabapentin-haltigen Arzneimitteln als unerwünschte Arzneimittelwirkung mit unbekannter Häufigkeit aufgeführt. Das Steven-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrose stellen eine klinische Entität mit fließenden Übergängen in ihrer Ausprägung dar; der pathophysiologische Mechanismus und die klinischen Merkmale sind die gleichen, aber die TEN betrifft eine größere Körperoberfläche (> 30 %). Aus klinischer Sicht wird eine klare Unterscheidung zwischen SJS und TEN nicht als sinnvoll erachtet, da im Verlauf ein Übergang zu TEN erfolgen kann. Ein Fall einer SJS-TEN-Überlappung wurde auch für Gabapentin berichtet. Der PRAC ist daher der Auffassung, dass das Risiko von SJS/TEN in der Produktinformation angemessen gekennzeichnet werden muss und die Produktinformation mit der kürzlich aktualisierten Produktinformation (Signalverfahren) des Gabapentinoxyds Pregabalin in Einklang gebracht werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Gabapentin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Gabapentin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Gabapentin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

...

Bei Neugeborenen, die *in utero* Gabapentin ausgesetzt waren, wurde über ein neonatales Entzugssyndrom berichtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Gabapentin und Opioiden während der Schwangerschaft kann das Risiko eines neonatalen Entzugssyndroms erhöhen. Neugeborene sollten sorgfältig überwacht werden.

- Abschnitt 4.4:

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Gabapentin kann eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, die bei therapeutischen Dosen auftreten kann. Es wurde über Fälle von Missbrauch und nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte kann ein höheres Risiko für nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit von Gabapentin bestehen. Daher sollte Gabapentin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor der Verschreibung von Gabapentin sollte das Risiko des Patienten für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, einen Missbrauch oder einer Abhängigkeit sorgfältig geprüft werden.

Patienten, die mit Gabapentin behandelt werden, sollten auf Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Gabapentin, wie z. B. Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und wirkstoffsuchendes Verhalten, überwacht werden.

In der Datenbank nach Markteinführung finden sich Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit. Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte müssen sorgfältig evaluiert und hinsichtlich möglicher Anzeichen eines Gabapentin-Missbrauchs, z. B. drogensuchendes Verhalten, Dosiserhöhungen, Entwicklung von Toleranz, beobachtet werden.

- Abschnitt 4.8:

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ mit einer Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden: Arzneimittelabhängigkeit

- Abschnitt 4.4 unterhalb des Unterabschnitts „Missbrauch und Abhängigkeit“

Entzugssymptome

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet. Entzugssymptome können kurz nach dem Absetzen auftreten, in der Regel innerhalb von 48 Stunden. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Depression, Krankheitsgefühl, Schwindel und Unwohlsein. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen von Gabapentin kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Im

Falle des Absetzens von Gabapentin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

- Abschnitt 4.8

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Abgeschlagenheit, Fieber
Häufig	peripherie Ödeme, Gangstörungen, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippe symptome
Gelegentlich	generalisierte Ödeme
Nicht bekannt	<i>Entzugssymptome* (zumeist Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen), [...]</i>

- Text unterhalb der UAW-Tabelle:

Text unterhalb der UAW-Tabelle:

*** Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet. Entzugssymptome können kurz nach dem Absetzen auftreten, in der Regel innerhalb von 48 Stunden. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Zittern, Kopfschmerzen, Depression, Krankheitsgefühl, Schwindel und Unwohlsein (siehe Abschnitt 4.4). Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen von Gabapentin kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Im Falle des Absetzens von Gabapentin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).**

- Abschnitt 4.4:

Bei Patienten, die antiepileptische Arzneimittel wie Gabapentin einnehmen, wurden schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, wie Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.8). Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Fieber oder Lymphadenopathie in Erscheinung treten können, obwohl kein Hautausschlag erkennbar ist. Bei Auftreten derartiger Anzeichen oder Symptome sollte der Patient sofort untersucht werden. Gabapentin sollte abgesetzt werden, falls für die Anzeichen oder Symptome keine alternative Ursache gefunden werden kann.

Schwere Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit Gabapentin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrose (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig auf diese überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte die Behandlung mit Gabapentin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich).

Wenn der Patient unter der Anwendung von Gabapentin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Gabapentin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der geänderten Reihenfolge wie gezeigt hinzugefügt werden:

Häufigkeit „nicht bekannt“: Stevens-Johnson-Syndrom, **toxische epidermale Nekrose**, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4), Erythema multiforme, Angioödem, Alopezie

Packungsbeilage

- Abschnitt 2:

Schwangerschaft

[...]

Wenn Gabapentin während der Schwangerschaft angewendet wird, kann es bei Neugeborenen zu Entzugserscheinungen kommen. Dieses Risiko kann erhöht sein, wenn Gabapentin zusammen mit Opioidanalgetika (Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen) eingenommen wird.

- Abschnitt 2:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Produktnname> einnehmen
- [...]

- Vor der Anwendung dieses Arzneimittels sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren. Dies kann bedeuten, dass Sie ein größeres Risiko haben, von <Produktnname> abhängig zu werden.

[...]

Abhängigkeit

Manche Menschen können von <Produktnname> abhängig werden (d. h. es können mit der Einnahme des Arzneimittels nicht aufhören). Sie können Entzugserscheinungen haben, wenn Sie die Einnahme von <Produktnname> beenden (siehe Abschnitt 3 „Wie ist <Produktname> einzunehmen?“ und „Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> abbrechen“).

Wenn Sie befürchten, dass Sie von <Produktname> abhängig werden könnten, sollten Sie unbedingt mit Ihrem Arzt sprechen.

Wenn Sie während der Einnahme von <Produktname> eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Zeichen dafür sein, dass Sie abhängig geworden sind.

- Sie haben das Gefühl, das Arzneimittel länger einnehmen zu müssen, als von Ihrem Arzt empfohlen.
- Sie haben das Gefühl, dass Sie mehr als die empfohlene Dosis einnehmen müssen
- Sie nehmen das Arzneimittel aus anderen Gründen ein, als denen wofür es verschrieben wurde
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Einnahme des Arzneimittels zu beenden oder diese zu kontrollieren
- Wenn Sie die Einnahme des Arzneimittels abbrechen, fühlen Sie sich unwohl, und es geht Ihnen besser, sobald Sie das Arzneimittel wieder einnehmen.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den besten Behandlungsweg für Sie, einschließlich der Frage, wann Sie die Einnahme beenden sollten und wie Sie dies sicher tun können.

[...]

3. Wie ist <Produktnname> einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. **Nehmen Sie nicht mehr als die verschriebene Dosis ein.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- **abhängig werden von <Produktnname> („Arzneimittelabhängigkeit“).**
- **Abschnitt 3:**

Wenn Sie die Einnahme von <Produktnname> abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Neurontin nicht, bevor Ihr Arzt es Ihnen sagt. Brechen Sie die Einnahme von <Produktnname> nicht plötzlich ab. Wenn Sie die Einnahme von <Produktnname> beenden wollen, besprechen Sie dies zuerst mit Ihrem Arzt. Er wird Ihnen sagen, wie Sie vorgehen sollen. Wenn Ihre Behandlung beendet wird, muss dies allmählich über mindestens 1 Woche erfolgen. **Wenn Sie die Behandlung abrupt oder ohne Anweisung Ihres Arztes abbrechen, erhöht sich das Risiko für einen Anfall. Es ist wichtig, dass Sie wissen, dass nach Beenden einer Langzeit- oder Kurzzeitbehandlung mit <Produktnname> bestimmte Nebenwirkungen, sogenannte Entzugserscheinungen, bei Ihnen auftreten können. Dazu können Krampfanfälle, Angst, Schlafstörungen, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Depressionen, Krankheitsgefühl, Schwindel und allgemeines Unwohlsein gehören. Diese Reaktionen treten in der Regel innerhalb von 48 Stunden nach dem Absetzen von <Produktnname> auf. Wenn bei Ihnen Entzugserscheinungen auftreten, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Packungsbeilage Abschnitt 4

- **Abschnitt 4:**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- abhängig werden von <Produktnname> („Arzneimittelabhängigkeit“).

Es ist wichtig, dass Sie wissen, dass nach Beenden einer Langzeit- oder Kurzzeitbehandlung mit <Produktnname> bestimmte Nebenwirkungen, sogenannte Entzugserscheinungen, bei Ihnen auftreten können (siehe „Wenn Sie die Einnahme von <Produktnname> abbrechen“).

- **Abschnitt 2**

~~Eine geringe Anzahl von Patienten, die Neurontin einnehmen, bekommt eine allergische Reaktion oder eine möglicherweise schwerwiegende Hautreaktion, die sich zu noch ernsteren Problemen entwickeln können, wenn sie nicht behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie wissen, auf welche Symptome Sie während der Behandlung mit Neurontin achten müssen.~~

Im Zusammenhang mit Gabapentin wurde über Fälle von schweren Hautausschlägen berichtet, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Beenden Sie unverzüglich die Einnahme von Gabapentin und begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen bei sich bemerken.

Der nachstehende Text sollte als erster Absatz der Packungsbeilage in Abschnitt 4 unter der folgenden Überschrift hinzugefügt werden:

- **Abschnitt 4**

Beenden Sie unverzüglich die Anwendung von <Produktname> und begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Symptome bei sich bemerken:

- **rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit Blasenbildung in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase, sowie an den Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).**
- **Großflächiger Hautausschlag, erhöhte Körpertemperatur, vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).**

Nach der Markteinführung von <Produktname> wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

- ~~eine Gruppe zusammen auftretender Nebenwirkungen, die geschwollene Lymphknoten (isolierte gering erhobene Schwellungen unter der Haut), Fieber, Ausschlag und Entzündungen der Leber einschließen kann~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. November 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Januar 2023