

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for gabapentin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de forhåndenværende oplysninger, herunder rapporter efter markedsføring og i litteraturen, er der tilstrækkelig dokumentation for en årsagssammenhæng mellem eksponering for gabapentin *in utero* og forekomst af neonatalt abstinenssyndrom. Desuden kan samtidig eksponering for gabapentin og opioider *in utero* øge risikoen for neonatalt abstinenssyndrom. PRAC foreslår derfor en opdatering af produktinformationen.

I lyset af de forhåndenværende oplysninger, herunder rapporter efter markedsføring, kan misbrug og afhængighed af gabapentin også forekomme hos patienter, som ikke tidligere har haft et stofmisbrug, og som får terapeutiske doser af gabapentin. Det anses derfor at være nødvendigt at forstærke advarslen om misbrug og afhængighed. Den foreslåede opdatering af informationen om gabapentin er i overensstemmelse med de tidligere opdateringer af produktinformationen for pregabalin i denne henseende (jævnfør EMEA/H/C/000546/LEG/057 og EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Gabapentinoidabstinenser er blevet beskrevet som svarende til abstinenser ved benzodiazepiner og alkohol i litteraturen for nylig. Gabapentinoider kan føre til betydelig fysisk afhængighed (tolerance og abstinenser) og tegn på psykisk afhængighed, dvs. stærk trang, tab af kontrol over brug, stofsøgende adfærd – som alle udgør centrale kendetegn ved afhængighed (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Efter gennemgang af 161 tilfælde med patienter uden tidligere psykiske forstyrrelser eller stofmisbrug konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen Pfizer, at der er blevet rapporteret seponeringssymptomer efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling.

Seponeringssymptomer kan være tegn på stofafhængighed og er klinisk signifikant. Da en eksplicit advarsel om mulige seponeringssymptomer imidlertid på nuværende tidspunkt ikke er inkluderet i produktresuméets pkt. 4.4, mener PRAC, at den nuværende produktinformation er utilstrækkelig. PRAC foreslår derfor, at der tilføjes information til produktresuméets pkt. 4.4 og 4.8, i overensstemmelse med produktinformationen for pregabalin, inklusive de yderligere seponeringssymptomer, der blev beskrevet i litteraturen og spontane indberetninger af tilfælde.

Der er rapporteret om toksisk epidermal nekrolyse i litteraturen og indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase, hvortil det ikke kan udelukkes, at gabapentin har haft en bidragende rolle. Stevens-Johnsons syndrom (SJS) er anført som en bivirkning med ukendt hyppighed i produktinformationen for lægemidler, der indeholder gabapentin. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) udgør en klinisk enhed med flydende overgange i deres udtryk; den patofysiologiske mekanisme og de kliniske karakteristika er de samme, men TEN involverer et større legemsareal (> 30 %). Fra et klinisk synspunkt anses det ikke for rimeligt at have en tydelig skelnen mellem SJS og TEN, idet en overgang til TEN kan forekomme under forløbet. Der er også rapporteret et tilfælde med overlap mellem SJS og TEN for gabapentin. PRAC er derfor af den mening, at risikoen for SJS/TEN skal inkluderes på passende vis i produktinformationen, på samme måde som den nyligt opdaterede produktinformation (signalprocedure) for gabapentinoidet pregabalin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for gabapentin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder gabapentin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende gabapentin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

...

Neonatalt abstinenssyndrom er blevet rapporteret hos nyfødte, som er blevet eksponeret for gabapentin in utero. Samtidig eksponering for gabapentin og opioider under graviditeten kan øge risikoen for neonatalt abstinenssyndrom. Nyfødte skal overvåges omhyggeligt.

- Punkt 4.4:

Forkert brug, potentiale for misbrug og afhængighed

Gabapentin kan medføre stofafhængighed, hvilket kan forekomme ved terapeutiske doser. Tilfælde af misbrug og forkert brug er blevet rapporteret. Patienter, der tidligere har haft et misbrug, kan have en højere risiko for forkert brug, misbrug og afhængighed af gabapentin, og gabapentin skal anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Før gabapentin ordineres, skal patientens risiko for forkert brug, misbrug eller afhængighed evalueres omhyggeligt.

Patienter, der behandles med gabapentin, skal overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af gabapentin såsom udvikling af tolerans, dosisøgning og stofsøgende adfærd.

Tilfælde af misbrug og afhængighed er blevet rapporteret efter markedsføring. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på misbrug af gabapentin, herunder stofsøgende adfærd, dosisstigning og udvikling af tolerans.

- Punkt 4.8:

Den følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med hyppigheden ikke kendt: **Stofafhængighed**

- Punkt 4.4 under underafsnittet "Misbrug og afhængighed"

Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med gabapentin er der set seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan forekomme kort tid efter seponering, som regel inden for 48 timer. De hyppigst rapporterede symptomer omfatter angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens, tremor, hovedpine, depression, at føle sig unormal, svimmelhed og utilpashed. Forekomsten af seponeringssymptomer efter seponering af gabapentin kan være tegn på stofafhængighed (se pkt. 4.8). Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start. Hvis gabapentin seponeres, anbefales det, at dette sker gradvist over mindst 1 uge uden hensyn til indikationen (se pkt. 4.2).

- Punkt 4.8

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	træthed, feber
Almindelig	perifert ødem, gangforstyrrelser, asteni, smerter, utilpashed, influenzalignende symptomer
Ikke almindelig	generaliseret ødem
Ikke kendt	<i>seponerings symptomer* (øftest angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens), [...]</i>

- Beskrivelse under bivirkningstabellen:

Beskrivelse under bivirkningstabellen:

***Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med gabapentin er der set seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan forekomme kort tid efter seponering, som regel inden for 48 timer. De hyppigst rapporterede symptomer omfatter angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens, tremor, hovedpine, depression, at føle sig unormal, svimmelhed og utilpashed (se pkt. 4.4). Forekomsten af seponeringssymptomer efter seponering af gabapentin kan være tegn på stofafhængighed (se pkt. 4.8). Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start. Hvis gabapentin seponeres, anbefales det, at dette sker gradvist over mindst 1 uge uden hensyn til indikationen (se pkt. 4.2).**

- Punkt 4.4:

Lægemedelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Der er set alvorlige, livstruende systemiske overfølsomhedsreaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos patienter der tog antiepileptika, herunder gabapentin (se pkt. 4.8).

Det er vigtigt at bemærke, at tidlige manifestationer af overfølsomhed, som feber eller lymfadenopati kan forekomme, selvom der ikke er synligt udslæt. Hvis disse tegn eller symptomer forekommer, skal patienten omgående vurderes. Gabapentin bør seponeres, hvis en alternativ ætiologi for tegn og symptomer ikke kan fastslås.

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er)

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med gabapentin. Ved ordinerings bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne reaktioner, bør gabapentin straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter skønnet behov).

Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS med anvendelse af gabapentin, må behandling med gabapentin ikke genstartes på noget tidspunkt hos denne patient.

- **Punkt 4.8**

Den følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv i den angivne modificerede rækkefølge:

Hyppigheden "ikke kendt": Stevens-Johnsons syndrom, **toksisk epidermal nekrolyse**, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4), erythema multiforme, angioødem, alopeci

Indlægsseddel

- Punkt 2:

Graviditet

[...]

Hvis gabapentin anvendes under graviditeten, kan det medføre abstinenssymptomer hos nyfødte spædbørn. Denne risiko kan være højere, hvis gabapentin tages sammen med opioidanalgetika (lægemidler til behandling af svære smerter).

- Punkt 2:

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager <produktnavn>

- [...]

- Inden du tager denne medicin, skal du fortælle det til lægen, hvis du på noget tidspunkt har haft et misbrug eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller stoffer. Hvis dette er tilfældet, kan du have højere risiko for at blive afhængig af <produktnavn>.

[...]

Afhængighed

Visse personer kan blive afhængige af <produktnavn> (behov for at blive ved med at tage medicinen). De kan opleve abstinenssymptomer, når de holder op med at bruge <produktnavn> (se punkt 3, "Sådan skal du tage <produktnavn>" og "Hvis du holder op med at tage <produktnavn>"). Hvis du er bekymret for, om du kan blive afhængig af <produktnavn>, er det vigtigt, at du taler med din læge om det.

Hvis du bemærker et eller flere af følgende tegn, mens du tager <produktnavn>, kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig.

- Hvis du har behov for at tage medicinen i længere tid end det, din læge har ordineret

- Hvis du føler, at du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis

- Hvis du bruger medicinen til andre formål, end det du har fået den ordineret til

- Hvis du gentagne gange forgæves har forsøgt at holde op med at tage eller kontrollere din brug af medicinen

- Hvis du føler utilpashed, når du holder op med at tage medicinen, og du får det bedre, så snart du tager medicinen igen

Hvis du bemærker noget af ovenstående, skal du tale med din læge for at finde frem til de bedste behandlingsmuligheder for dig, herunder om det kan være passende at holde op, og hvordan du gør dette på en sikker måde.

[...]

3. Sådan skal du tage <produktnavn>

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. **Du må ikke tage mere medicin end foreskrevet.**

4. Bivirkninger

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Udvikling af afhængighed af <produktnavn> ("stofafhængighed")
- Punkt 3:

Hvis du holder op med at tage <produktnavn>

Du må ikke stoppe med at tage Neurontin, medmindre din læge har bedt dig om det. Du må ikke pludseligt stoppe med at tage <produktnavn>. Hvis du gerne vil holde op med at tage <produktnavn>, skal du først tale med din læge. Lægen vil fortælle dig, hvordan du skal gøre det. Ophør af behandlingen skal ske gradvist over mindst 1 uge. Hvis du pludseligt stopper med at tage Neurontin, eller hvis du stopper, før lægen har anvist, er der en øget risiko for anfald. Når du stopper en kortids- eller langtidsbehandling med <produktnavn>, skal du vide, at du måske får visse bivirkninger, såkaldte abstinenssymptomer. Disse symptomer kan omfatte kramper, angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens, rystelser, hovedpine, depression, at føle sig unormal, svimmelhed og generel utilpashed. Disse symptomer forekommer som regel inden for 48 timer efter ophør med at tage <produktnavn>. Hvis du oplever abstinenssymptomer, skal du kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Indlægssedlens punkt 4:

- Punkt 4:

4. Bivirkninger

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- udvikling af afhængighed af <produktnavn> ("stofafhængighed")

Når du stopper en kortids- eller langtidsbehandling med <produktnavn>, skal du vide, at du måske får visse bivirkninger, såkaldte abstinenssymptomer (se "Hvis du holder op med at tage <produktnavn>").

- **Punkt 2**

En lille andel personer der tager Neurontin får allergiske reaktioner eller muligvis alvorlige hudreaktioner, som kan udvikle sig til mere alvorlige problemer, hvis de ikke bliver behandlet. Du skal være opmærksom på følgende symptomer, mens du tager <produktnavn>.

Der er rapporteret om svære tilfælde af hududslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), i forbindelse med gabapentin. Stop med at bruge gabapentin, og søg lægehjælp med det samme, hvis du bemærker et eller flere symptomer på de alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

Den følgende formulering skal tilføjes som det første afsnit i indlægssedlens punkt 4 under nedenstående overskrift:

- **Punkt 4**

Stop med at bruge <produkt navn> og søg læge med det samme, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer:

- **rødlige, ikke-hævede, målskivelignende eller cirkulære pletter på kroppen, ofte med vabler i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, øjnene og på kønsorganerne. Før disse alvorlige hududslæt ses, kan der forekomme feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).**
- **Udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).**

Bivirkninger, der er set efter markedsføring af <produkt navn>:

- ~~En gruppe af bivirkninger hvor symptomer som hævede lymfekirtler (isolerede små hævede knuder under huden), feber, udslæt og betændelse i leveren optræder samtidig~~

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde oktober 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	27. november 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. januar 2023