

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt gabapentiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Saatavilla olevien tietojen (mukaan lukien markkinoille tulon jälkeisten raporttien ja kirjallisuuskatsauksen) perusteella näyttö syy-yhteydestä sikiöaikaisen gabapentiinialtistuksen ja vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän välillä on riittävä. Myös samanaikainen sikiöaikainen altistus gabapentiinille ja opioideille saattaa suurentaa vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän riskiä. Siksi PRAC ehdottaa valmistetietojen päivittämistä.

Saatavilla olevien tietojen, myös markkinoille tulon jälkeisten raporttien, perusteella gabapentiinin väärinkäyttöä ja riippuvuutta siihen voi ilmetä myös potilailla, joilla ei aiemmin ole ollut päihdehäiriötä, sekä gabapentiinin hoitoannosten yhteydessä. Siksi väärinkäyttöä ja riippuvuutta koskevan varoituksen tiukentamista pidetään tarpeellisena. Gabapentiinitietoihin ehdotettu päivitys on tältä osin yhteneväinen aiempien pregabaliinin valmistetietoihin tehtyjen päivitysten kanssa (katso EMEA/H/C/000546/LEG/057 ja EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Tuoreessa kirjallisuudessa gabapentinoidiin liittyvän vieroitusoireyhtymän on kuvattu olevan samankaltainen kuin bentsodiatsepiineihin ja alkoholiin liittyvä vieroitusoireyhtymä. Gabapentinoidit voivat aiheuttaa huomattavaa fyysistä riippuvuutta (toleranssia ja vieroitusoireita) sekä psyykkisen riippuvuuden merkkejä, kuten lääkkeen himoa, hallitsematonta käyttöä, lääkehakuista käyttäytymistä – kaikki riippuvuuden keskeisiä piirteitä (Evoy ym. 2021, Bonnet ym. 2022). Myyntiluvan haltija Pfizer on arvioinut 161:tä potilasta, joilla ei ollut aiempaa psyykkistä häiriötä tai päihdehäiriötä, ja päätenyt toteamaan, että vieroitusoireita on ilmoitettu lyhyt- ja pitkäkestoisen hoidon jälkeen.

Vieroitusoireet saattavat viitata lääkeriippuvuuteen, ja niillä on kliinistä merkitystä. Koska valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 ei tällä hetkellä varoiteta mahdollisista vieroitusoireista selkeästi, PRAC:n mielestä tämänhetkiset valmistetiedot ovat riittämättömät ja ehdottaa tietojen lisäämistä valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 yhteneväisesti pregabaliinin valmistetietojen kanssa, mukaan lukien lisäksi kirjallisuudessa ja spontaaneissa tapausraporteissa kuvatut vieroitusoireet.

Kirjallisuudessa ja myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannassa on raporteja toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) tapauksista, joissa gabapentiinin osallisuutta ei voida poissulkea. Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) on mainittu esiintymistiheydeltään tuntemattomana haittavaikutuksena gabapentiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa. Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi muodostavat ilmentymältään vaihteleva-asteisen kliinisen kokonaisuuden; niiden patofysiologinen mekanismi ja kliiniset piirteet ovat samat, mutta TEN oirehtii suuremmalla ihon pinta-alalla (> 30 %). Kliinisestä näkökulmasta katsottuna SJS:n ja TENin selvää erottelua ei pidetä järkevänä, koska SJS voi edetä TENiksi. Yksi päällekkäinen SJS-/TEN-tapaus on ilmoitettu myös gabapentiinille. Edellä esitetyn vuoksi PRAC on sitä mieltä, että SJS:n/TENin riski on ilmoitettava valmistetiedoissa riittäväällä tavalla ja yhteneväisesti pregabaliinin (gabapentinoidi) valmistetietojen äskettäisen päivityksen (signaalimenettely) kanssa.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Gabapentiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että gabapentiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin gabapentiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

...

Sikiöaikanaan gabapentiinille altistuneilla vastasyntyneillä on ilmoitettu vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää. Samanaikainen sikiöaikainen altistus gabapentiinille ja opioideille voi suurentaa vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän riskiä. Vastasyntynyttä on tarkkailtava huolellisesti.

- Kohta 4.4:

Lääkkeen Väärinkäyttö, päihdekäyttö ja riippuvuus

Gabapentiini voi aiheuttaa lääkeriippuvuutta, joka voi ilmetä terapeuttisilla annoksilla. Tapauksia väärinkäytöstä ja päihdekäytöstä on raportoitu. Potilaiden kohdalla, joiden taustatiedoissa on päihdyttävien aineiden tahallista väärinkäyttöä, voi olla tavanomaista suurempi gabapentiinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riski, joten gabapentiinin käytössä näille potilaille pitää olla varovainen. Potilas on arvioitava tarkoin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riskin suhteen ennen gabapentiinin määräämistä.

Gabapentiinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin gabapentiinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden oireiden, kuten toleranssin kehittymisen, annoksen nostamisen ja lääkehakuisen käyttäytymisen, varalta.

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot sisältävät ilmoituksia väärinkäyttö- ja riippuvuustapauksista. Potilaat on arvioitava huolellisesti aiemman lääkkeiden väärinkäytön varalta, ja heitä on seurattava mahdollisten gabapentiinin väärinkäytöstä kertovien merkkien varalta. Merkkejä ovat esimerkiksi lääkehakuinen käytös, annoksen suurentuminen ja lääketoleranssin kehittyminen.

- Kohta 4.8:

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäkohtaan Psykkiset häiriöt esiintyvyydeltään tuntemattomana: Lääkeriippuvuus

- Kohdan 4.4 alakohta Lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Vieroitusoireet

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus. Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos gabapentiinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).

- Kohta 4.8

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	väsytys, kuume
Yleinen	ääreisturvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, huonovointisuus, vilustumisenkaltaiset oireet
Melko harvinainen	yleistynyt turvotus
Tuntematon	<i>vieroitusoireet* (lähinnä ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), [...]</i>

- Kuvaus haittavaikutustaulukon alla:

Kuvaus haittavaikutustaulukon alla:

*** Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos gabapentiinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).**

- Kohta 4.4:

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Epilepsialääkkeitä, myös gabapentiinia, käyttävillä potilailla on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyysoireita, kuten yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8).

On tärkeää huomioida, että potilaalla saattaa esiintyä yliherkkyyden varhaisia oireita, kuten kuumetta tai lymfadenopatiaa, vaikka ihottumaa ei olisikaan havaittavissa. Jos tällaisia oireita ja löydöksiä esiintyy, potilas on heti tutkittava. Gabapentiinihoito on lopetettava, jos oireille tai löydöksille ei voida todeta muuta syytä.

Vaikea-asteiset ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Gabapentiinihoidon yhteydessä on harvoissa tapauksissa ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä ja yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, gabapentiinin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan).

Jos potilas on gabapentiinin käytön yhteydessä saanut vakavan reaktion, kuten SJS:n, TENin tai DRESS:n, gabapentiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäkohtaan Iho ja ihonalainen kudus, ja kohdan haittavaikutusten järjestys on muutettava esitetysti:

Esiintyvyys Tuntematon: Stevens–Johnsonin oireyhtymä, **toksinen epidermaalinen nekrolyysi**, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), *erythema multiforme*, angioedeema, hiustenlähtö

Pakkausseloste

- Kohta 2:

Raskaus

[...]

Raskauden aikana käytetty gabapentiini voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän. Oireyhtymän riski voi suurentua, jos gabapentiinia otetaan yhdessä opioidikipulääkkeiden (vaikean kivun hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden) kanssa.

- Kohta 2:

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta

- [...]

- Kerro lääkärille ennen tämän lääkkeen ottamista, jos olet joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai ollut niistä riippuvainen, sillä se voi tarkoittaa, että sinulla on tavanomaista suurempi riski tulla riippuvaiseksi <kauppanimi>-valmisteesta.

[...]

Riippuvuus

Jotkut voivat tulla riippuvaisiksi <kauppanimi>-valmisteesta (tarve jatkaa lääkkeen käyttöä). Heillä voi olla vieroitusoireita lopettaessaan <kauppanimi>-hoidon (ks. kohta 3 Miten <kauppanimi>-valmistetta käytetään ja Jos lopetat <kauppanimi>-valmisteen oton). Jos sinua huolestuttaa, että voit tulla riippuvaiseksi <kauppanimi>-valmisteesta, on tärkeää keskustella siitä lääkärin kanssa.

Jos huomaat jonkin seuraavista oireista <kauppanimi>-valmisteen käytön aikana, se voi olla merkki siitä, että olet tulossa siitä riippuvaiseksi:

- sinulla on tarve käyttää lääkettä pidempään kuin lääkäri on määrännyt**
- sinusta tuntuu, että tarvitset suositeltua suuremman annoksen**
- käytät lääkettä jonkin muun syyn vuoksi kuin siihen, mihin se on määrätty**
- olet yrittänyt toistuvasti lopettaa lääkkeen käytön tai saada sen käytön hallintaan siinä onnistumatta**
- lääkkeen oton lopettamisesta aiheutuu huonovointisuutta ja vointisi paranee, kun jatkat lääkkeen käyttöä.**

Jos havaitset jotakin näistä, kerro siitä lääkärille, jotta voitte sopia sinulle parhaan hoitopolun ja jotta saat neuvoja siitä, milloin hoito voidaan lopettaa ja miten se tehdään turvallisesti.

[...]

3. Miten <kauppanimi>-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. **Älä ota lääkettä enempää kuin on määrätty.**

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- Riippuvuuden kehittyminen <kauppanimi>-valmisteseen (lääkeriippuvuus)
- Kohta 3:

Jos lopetat <kauppanimi>-valmisteen oton

Lopeta Neurontin-valmisteen ottaminen vain lääkärin määräyksestä. Älä lopeta <kauppanimi>-valmisteen ottamista äkillisesti. Jos haluat lopettaa <kauppanimi>-valmisteen oton, keskustele siitä ensin lääkärin kanssa. Lääkäri kertoo, miten valmisteen käyttö lopetetaan. Jos hoitosi lopetetaan, on se tehtävä asteittain vähintään yhden viikon aikana. Jos lopetat Neurontin-valmisteen ottamisen yhtäkkiä tai ennen kuin lääkärisi neuvoo tekemään niin, epilepsia-kohtausten riski suurenee. On hyvä tietää, että lyhyt- tai pitkäkestoisen <kauppanimi>-hoidon lopettaminen voi aiheuttaa tiettyjä haittavaikutuksia eli vieroitusoireita. Tällaisia vaikutuksia voivat olla kouristukset, ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kipu, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja yleinen huonovointisuus. Tällaiset vaikutukset ilmaantuvat tavallisesti 48 tunnin kuluessa <kauppanimi>-hoidon lopettamisesta. Jos sinulla on vieroitusoireita, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

PL kohta 4:

- Kohta 4:

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- riippuvuuden kehittyminen <kauppanimi>-valmisteseen (lääkeriippuvuus)

On hyvä tietää, että lyhyt- tai pitkäkestoisen <kauppanimi>-hoidon lopettaminen voi aiheuttaa tiettyjä haittavaikutuksia eli vieroitusoireita (ks. kohta Jos lopetat <kauppanimi>-valmisteen oton).

- Kohta 2

Pienelle joukolle Neurontin-valmistetta käyttävistä potilaista ilmaantuu allerginen reaktio tai mahdollisesti vakava ihoreaktio, joka saattaa hoitamattomana kehittyä vakavammaksi tilaksi. Sinun on oltava tietoinen tällaisista oireista voidaksesi tarkkailla niiden ilmaantumista <kauppanimi>-hoidon aikana.

Gabapentiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista ihottumista, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). Lopeta gabapentiinin käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvattuihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita.

Seuraava teksti on lisättävä pakkauselosteen kohdan 4 ensimmäiseen kappaleeseen seuraavan otsikon alle:

- Kohta 4

Lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- **punoittavat läiskät keholla (maalitaulun näköiset tai rengasmaiset läiskät, jotka eivät ole koholla ja joiden keskellä saattaa olla rakkuloita); ihon kesiminen, haavaumat suussa, nielussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).**
- **laaja ihottuma, korkea ruumiinlämpö ja suurentuneet imusolmukkeet (DRESS-oireyhtymä tai lääkkeestä johtuva yliherkkysoireyhtymä).**

<Kauppanimi>-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

- samanaikaisesti ilmenevien haittavaikutusten oireyhtymä, johon voi liittyä turvonneita imusolmukkeita (yksittäisiä pieniä koholla olevia ihonalaisia patteja), kuumetta, ihottumaa ja maksatulehdusta

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	27.11.2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26.01.2023