

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor gabapentine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de beschikbare gegevens, waaronder meldingen na op de markt komen en de literatuurbeoordeling, is er voldoende bewijs voor een causaal verband tussen blootstelling aan gabapentine *in utero* en het optreden van neonataal ontwenningssyndroom. Daarnaast kan gelijktijdige blootstelling aan gabapentine en opioïden *in utero* het risico op neonataal ontwenningssyndroom verhogen. Het PRAC stelt daarom voor om de productinformatie bij te werken.

Op basis van de beschikbare gegevens, waaronder meldingen na op de markt komen, kunnen misbruik en afhankelijkheid van gabapentine ook optreden bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van middelenmisbruik en in de context van therapeutische doses gabapentine. Het wordt daarom nodig geacht om de waarschuwing over misbruik en afhankelijkheid krachtiger te maken. De voorgestelde update van de informatie voor gabapentine is in overeenstemming met de eerdere updates voor de productinformatie over pregabaline op dit gebied (zie EMEA/H/C/000546/LEG/057 en EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Ontwenning van gabapentinoïden is in de literatuur beschreven als vergelijkbaar met ontwenning van benzodiazepinen en alcohol. Gabapentinoïden kunnen leiden tot aanzienlijke lichamelijke afhankelijkheid (tolerantie en ontwenning) en tekenen van psychische afhankelijkheid, d.w.z. hunkeren, controleverlies over het gebruik, geneesmiddelenzoekend gedrag; dit zijn alle belangrijke kenmerken van verslaving (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Na beoordeling van 161 gevallen bij patiënten zonder een psychiatrische aandoening of stoornis in middelengebruik in de voorgeschiedenis, heeft vergunninghouder Pfizer geconcludeerd dat abstinatieverschijnselen zijn gemeld na stopzetting van kortetermijn- en langetermijnbehandeling.

Abstinatieverschijnselen kunnen wijzen op geneesmiddelfafhankelijkheid en zijn van klinisch belang. Maar omdat een expliciete waarschuwing over mogelijke abstinatieverschijnselen momenteel niet is opgenomen in rubriek 4.4 van de SPC, is het PRAC van mening dat de huidige etikettering onvoldoende is en stelt het voor om informatie toe te voegen aan rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC overeenkomstig de productinformatie van pregabaline, waarin de bijkomende abstinatieverschijnselen worden opgenomen die zijn beschreven in de literatuur en spontane casusrapporten.

In de literatuur en de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder zijn gevallen van toxische epidermale necrolyse gemeld waarbij een bijdragende rol van gabapentine niet kan worden uitgesloten. Stevens-Johnson-syndroom (SJS) wordt in de productinformatie van geneesmiddelen die gabapentine bevatten genoemd als een geneesmiddelenbijwerking met een onbekende frequentie. Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (TEN) vertegenwoordigen een klinische entiteit met een vloeiende overgang in hun verschijningsvorm; het pathofysiologische mechanisme en de klinische kenmerken zijn hetzelfde, maar bij TEN is een groter lichaamsoppervlak betrokken (> 30%). Vanuit klinisch oogpunt wordt een duidelijk onderscheid tussen SJS en TEN niet als redelijk beschouwd, omdat tijdens het beloop een overgang naar TEN kan optreden. Een SJS-TEN-overlapping is ook gemeld voor gabapentine. Het PRAC is daarom van mening dat het risico van SJS/TEN duidelijk moet worden aangegeven in de productinformatie en in overeenstemming moet worden gebracht met de recent bijgewerkte productinformatie (signaalprocedure) van het gabapentinoïd pregabaline.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor gabapentine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) gabapentine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die gabapentine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

...

Neonataal ontwenningsyndroom 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 ontwenningsyndroom verhogen. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

- Rubriek 4.4:

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 symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van gabapentine, zoals ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en geneesmiddelenzoekend gedrag.

Gevallen van misbruik en verslaving zijn gemeld in de post-marketing database. Evalueer patiënten zorgvuldig op een verleden van geneesmiddelen misbruik en controleer ze op mogelijke tekenen van gabapentine misbruik bijvoorbeeld geneesmiddelen zoekend gedrag, dosis verhoging, ontwikkeling van tolerantie.

- Rubriek 4.8:

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen met een frequentie niet bekend: **Geneesmiddelafhankelijkheid**

- Rubriek 4.4 onder de subrubriek 'Misbruik en afhankelijkheid'

Abstinentieverschijnselen

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, pijn, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise. 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).

- Rubriek 4.8

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, koorts
Vaak	perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, griepsyndroom
Soms	gegeneraliseerd oedeem
Niet bekend	<i>onttrekkingsverschijnselen</i> * (<i>meestal angst, slapeloosheid, misselijkheid, pijnen, transpiratie, [...]</i>)

- Beschrijving onder de tabel met bijwerkingen:

Beschrijving onder de tabel met bijwerkingen:

***Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieververschijnselen waargenomen. Abstinentieververschijnselen 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 abstinentieververschijnselen 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).**

- Rubriek 4.4:

Toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS)

Ernstige, levensbedreigende, systemische overgevoeligheidsreacties, zoals toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS) zijn gemeld bij patiënten die anti-epileptica gebruiken, waaronder gabapentine (zie rubriek 4.8).

Hierbij moet worden opgemerkt dat vroege verschijnselen van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn zonder dat er sprake is van uitslag. Als dergelijke tekenen of symptomen aanwezig zijn, moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht. Gabapentine moet worden stopgezet als een alternatieve etiologie voor de tekenen of symptomen niet kan worden vastgesteld.

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.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen in de gewijzigde volgorde zoals aangegeven:

Frequentie 'niet bekend': Syndroom van Stevens-Johnson, **toxische epidermale necrolyse**,

toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4), erythema multiforme, angio-oedeem, alopecia

Bijsluiter

- Rubriek 2:

Zwangerschap

[...]

Wanneer gabapentine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, kan dit leiden tot onthoudingsverschijnselen bij pasgeborenen. Dit risico wordt mogelijk vergroot wanneer gabapentine samen wordt gebruikt met opioïde pijnstillers (geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige pijn).

- Rubriek 2:

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- [...]

Vertel het uw arts voordat u begint met het gebruik van dit geneesmiddel als u ooit misbruik heeft gemaakt of afhankelijk bent geweest van alcohol, geneesmiddelen op voorschrift of illegale drugs; dit kan betekenen dat u een groter risico loopt om afhankelijk te worden van <productnaam>.

[...]

Afhankelijkheid

Sommige mensen kunnen van <productnaam> afhankelijk worden (een behoefte om het geneesmiddel te blijven innemen). Ze kunnen onthoudingsverschijnselen krijgen wanneer ze stoppen met het gebruik van <productnaam> (zie rubriek 3, “Hoe gebruikt u dit middel?” en “Als u stopt met het gebruik van dit middel”). Als u zich er zorgen over maakt dat u van <productnaam> afhankelijk kunt worden, is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt.

Als u een van de volgende klachten opmerkt tijdens het innemen van <productnaam>, kan dit een teken zijn dat u afhankelijk bent geworden.

- U heeft het gevoel dat u het geneesmiddel langer moet innemen dan aangeraden door uw voorschrijver

- U heeft het gevoel dat u meer moet innemen dan de aanbevolen dosis

- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven

- U heeft herhaalde, mislukte pogingen gedaan om te stoppen met of controle te krijgen over het gebruik van het geneesmiddel

- Wanneer u stopt met het innemen van het geneesmiddel voelt u zich niet goed, en u voelt zich beter zodra u het geneesmiddel weer inneemt

Als u een van deze klachten opmerkt, neem dan contact op met uw arts om het beste behandeltraject voor u te bespreken, onder meer om te bepalen wanneer het een geschikt moment is om te stoppen en hoe u dit op een veilige manier moet doen.

[...]

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. **Neem niet meer van het geneesmiddel dan aan u is voorgeschreven.**

4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- **Afhankelijk worden van <productnaam> ('geneesmiddelafhankelijkheid')**
- Rubriek 3:

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel tot uw arts dat zegt. Stop niet plotseling met het innemen van <productnaam>. Als u wilt stoppen met het innemen van <productnaam>, bespreek dit dan eerst met uw arts. Hij of zij zal u vertellen hoe u dit moet doen. Als uw behandeling wordt stopgezet, moet dit geleidelijk gebeuren over een periode van minstens 1 week. Als u plotseling of voordat uw arts dit aangeeft stopt met het gebruik van dit middel, is er een toegenomen kans op aanvallen. U moet weten dat er bij u bepaalde bijwerkingen, zogenaamde onthoudingsverschijnselen, kunnen optreden na het stoppen met een korte- of langetermijnbehandeling met <productnaam>. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit aanvallen van epilepsie, zich angstig voelen, slapeloosheid, misselijkheid, pijn, zweten, trillen, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en algeheel onwel voelen. Deze bijwerkingen treden meestal op binnen 48 uur na het stoppen met <productnaam>. Als u onthoudingsverschijnselen krijgt, moet u contact opnemen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bijsluiter rubriek 4:

- Rubriek 4:

4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- afhankelijk worden van <productnaam> ('geneesmiddelafhankelijkheid')

U moet weten dat er bij u bepaalde bijwerkingen, zogenaamde onthoudingsverschijnselen, kunnen optreden na het stoppen met een korte- of langetermijnbehandeling met <productnaam> (zie “Als u stopt met het gebruik van dit middel”).

- Rubriek 2

Een klein aantal mensen dat dit middel gebruikt, krijgt een allergische reactie of een mogelijk ernstige huidreactie, die zich kunnen ontwikkelen tot ernstigere problemen als ze niet worden behandeld. U moet de klachten kennen zodat u erop kunt letten wanneer u dit middel gebruikt.

In verband met het gebruik van gabapentine is melding gemaakt van ernstige huiduitslag, zoals Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS). Stop met het gebruik van gabapentine en roep

onmiddellijk medische hulp in als u een van de in rubriek 4 beschreven klachten opmerkt die bij deze ernstige huidreacties horen.

De volgende bewoording moet worden toegevoegd aan de eerste paragraaf van rubriek 4 in de bijsluiters onder het onderstaande kopje:

- **Rubriek 4**

Stop met het gebruik van <productnaam> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen opmerkt:

- **roodachtige, niet-verhoogde, schijfvormige of cirkelvormige vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden ervan, huidafschilfering, zweren in en rond de mond, keel, neus of aan de geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse).**
- **Wijdverbreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom).**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld nadat <productnaam> op de markt werd gebracht:

- ~~Een groep van bijwerkingen die kunnen bestaan uit gezwollen lymfeklieren (geïsoleerde kleine bulten onder de huid), koorts, huiduitslag en ontsteking van de lever wat samen voorkomt~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 november 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 januari 2023