

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for gabapentin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data, inkludert rapporter etter markedsføring og litteraturgjennomgang, er det tilstrekkelig bevis for en årsakssammenheng mellom *in utero* eksponering for gabapentin og forekomsten av neonatal abstinenssyndrom. Videre kan samtidig *in utero* eksponering for gabapentin og opioider øke risikoen for neonatal abstinenssyndrom. PRAC foreslår derfor å oppdatere produktinformasjonen.

Med tanke på tilgjengelige data, inkludert rapporter etter markedsføring, kan misbruk og avhengighet av gabapentin også forekomme hos pasienter uten anamnese med narkotika-/legemiddelmisbruk og i sammenheng med terapeutiske doser av gabapentin. Det anses derfor som nødvendig å styrke advarselen om misbruk og avhengighet. Den foreslåtte oppdateringen av informasjonen for gabapentin er i samsvar med de tidligere oppdateringene for produktinformasjonen til pregabalin i denne forbindelse (se EMEA/H/C/000546/LEG/057 og EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Abstinenser fra gabapentinoider har blitt beskrevet som lignende som for benzodiazepiner og alkoholabstinenser i nyere litteratur. Gabapentinoider kan føre til betydelig fysisk avhengighet (toleranse og abstinenser) og tegn på psykisk avhengighet, dvs. sterk lyst, mangel på kontroll over bruken, legemiddelsøkende atferd – som alle beskriver hovedkennetegn ved avhengighet (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Etter gjennomgang av 161 tilfeller hos pasienter uten anamnese med psykiatriske lidelser eller narkotika-/legemiddelmisbruk, konkluderte innehaveren av markedsføringstillatelsen, Pfizer, at seponeringssymptomer er rapportert etter seponering av korttids- og langtidsbehandling.

Seponeringssymptomer kan tyde på legemiddelavhengighet og er av klinisk betydning. Ettersom det foreløpig ikke er inkludert en eksplisitt advarsel om mulige seponeringssymptomer i pkt. 4.4 i preparatomtalen, mener PRAC at den gjeldende dokumentasjonen er utilstrekkelig, og foreslår å legge til informasjon under pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen, i tråd med produktinformasjonen for pregabalin, inkludert de ytterligere seponeringssymptomene som ble beskrevet i litteraturen og spontane kasusrapporter.

Rapporter om toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapportert i litteraturen og i sikkerhetsdatabasen til innehaveren av markedsføringstillatelsen, hvor det ikke kan utelukkes at gabapentin kan ha en medvirkende rolle. Steven-Johnsons syndrom (SJS) er oppført som en bivirkning med ukjent frekvens i produktinformasjonen for legemidler som inneholder gabapentin. Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse representerer en klinisk enhet med flytende overganger i uttrykket. Den patofysiologiske mekanismen og de kliniske egenskapene er de samme, men TEN involverer en større kroppsoverflate (> 30 %). Fra et klinisk synspunkt anses en klar differensiering mellom SJS og TEN ikke som rimelig, da en overgang til TEN kan skje i løpet av forløpet. Ett tilfelle med SJS-TEN-overlapping har også blitt rapportert for gabapentin. PRAC er derfor av den oppfatning at risikoen for SJS/TEN skal merkes tilstrekkelig i produktinformasjonen og skal bringes i tråd med den nylig oppdaterte produktinformasjonen (signalprosedyren) for gabapentinoidet pregabalin.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gabapentin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder gabapentin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder gabapentin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

...

Neonatalt abstinenssyndrom har blitt rapportert hos nyfødte eksponert *in utero* for gabapentin. Samtidig eksponering for gabapentin og opioider under graviditet kan øke risikoen for neonatal abstinenssyndrom. Nyfødte skal overvåkes nøye.

- Pkt. 4.4:

Misbruk, ~~m~~Misbrukspotensial og avhengighet

Gabapentin kan forårsake legemiddelavhengighet, som kan oppstå ved terapeutiske doser. Det har blitt rapportert om tilfeller av misbruk og tilsiktet feilbruk. Pasienter med rus-/legemidelmisbruk i anamnesen kan ha høyere risiko for misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet av gabapentin, og gabapentin skal brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Før gabapentin foreskrives, skal pasientens risiko for misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet vurderes nøye.

Pasienter som behandles med gabapentin, skal overvåkes for symptomer på misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet av gabapentin, som toleranseutvikling, doseeskalering og legemiddelsøkende atferd.

Tilfeller av misbruk og avhengighet er rapportert i databasen etter markedsføring. Undersøk pasientene nøye med tanke på tidligere rusmisbruk og observer dem med tanke på mulige tegn på gabapentin-misbruk, f.eks. legemiddelsøkende oppførsel, doseeskalering, toleranseutvikling.

- Pkt. 4.8:

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklasser systemet Psykiatriske lidelser med frekvens ikke kjent: Legemiddelavhengighet

- Pkt. 4.4 i underavsnittet "Misbruk og avhengighet"

Seponeringssymptomer

Etter seponering av korttids- og langtidsbehandling med gabapentin er det observert seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan oppstå kort tid etter seponering, vanligvis innen 48 timer. De hyppigst rapporterte symptomene inkluderer angst, søvnløshet, kvalme, smerter, svette, skjelving, hodepine, depresjon, føle seg unormal, svimmelhet og sykdomsfølelse. Forekomsten av seponeringssymptomer etter seponering av gabapentin kan indikere legemiddelavhengighet (se pkt. 4.8). Pasienten skal informeres om dette ved oppstart av behandlingen. Dersom gabapentin skal seponeres, anbefales det at dette gjøres gradvis over minst 1 uke uavhengig av indikasjonen (se pkt. 4.2).

- Pkt. 4.8

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige	Tretthet, feber
Vanlige	Perifert ødem, unormalt gange, asteni, smerter, utilpasshet, influensasyndrom
Mindre vanlige	Generalisert ødem
Ikke kjent	Seponeringsreaksjoner* (<i>hovedsakelig angst, søvnløshet, kvalme, smerter, svette</i>), [...]

- Beskrivelse under bivirkningstabellen:

Beskrivelse under bivirkningstabellen:

***Etter seponering av korttids- og langtidsbehandling med gabapentin er det observert seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan oppstå kort tid etter seponering, vanligvis innen 48 timer. De hyppigst rapporterte symptomene inkluderer angst, søvnløshet, kvalme, smerter, svette, skjelving, hodepine, depresjon, føle seg unormal, svimmelhet og sykdomsfølelse (se pkt. 4.4). Forekomsten av seponeringssymptomer etter seponering av gabapentin kan indikere legemiddelavhengighet (se pkt. 4.8). Pasienten skal informeres om dette ved oppstart av behandlingen. Dersom gabapentin skal seponeres, anbefales det at dette gjøres gradvis over minst 1 uke uavhengig av indikasjonen (se pkt. 4.2).**

- Pkt. 4.4:

Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Alvorlige, livstruende, systemiske overfølsomhetsreaksjoner som legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter som tar antiepileptika inkludert gabapentin (se pkt. 4.8).

Det er viktig å være oppmerksom på at tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, slik som feber eller hovne lymfekjertler kan være tilstede selv om utslett ikke er påvist. Ved slike symptomer skal pasienten undersøkes umiddelbart. Gabapentin skal seponeres dersom det ikke kan gis en annen forklaring til tegn eller symptomer.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med gabapentinbehandling. Ved foreskrivning skal pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det forekommer tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal gabapentin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av gabapentin, må behandling med gabapentin ikke startes opp igjen hos pasienten på noe tidspunkt.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til i organklasserettet Hud- og underhudssykdommer med rekkefølgen endret som angitt:

Frekvens "ikke kjent": Stevens-Johnsons syndrom, **toksisk epidermal nekrolyse**, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4), erythema multiforme, angioødem, alopesi

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2:

Graviditet

[...]

Hvis gabapentin brukes under graviditet, kan det føre til seponeringssymptomer hos nyfødte barn. Denne risikoen kan øke når gabapentin tas sammen med opioidanalgetika (legemidler som brukes til å behandle sterke smerter).

- Avsnitt 2:

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker <preparatnavn>

- [...]

- **Før du tar dette legemidlet skal du fortelle legen din om du noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller narkotika. Det kan bety at du har større risiko for å bli avhengig av <preparatnavn>.**

[...]

Avhengighet

Noen kan bli avhengige av <preparatnavn> (et behov for å fortsette å ta legemidlet). De kan ha abstinenseffekter når de slutter å bruke <preparatnavn> (se avsnitt 3, “Hvordan du bruker <preparatnavn>” og “Dersom du avbryter behandling med <preparatnavn>”). Hvis du er bekymret for om du kan bli avhengig av <preparatnavn>, er det viktig at du snakker med lege.

Dersom du merker noen av de følgende tegn mens du tar <preparatnavn>, kan det være et tegn på at du har blitt avhengig:

- **Du føler at du må ta legemidlet lenger enn det som er anbefalt av lege**

- **Du føler at du må ta mer enn den anbefalte dosen**

- **Du bruker legemidlet av andre grunner enn foreskrevet**

- **Du har gjort gjentatte, mislykkede forsøk på å slutte eller kontrollere bruken av legemidlet**

- **Når du slutter å ta legemidlet føler du deg uvel, og du føler deg bedre når du tar legemidlet igjen**

Dersom du merker noe av det ovennevnte, skal du snakke med lege for å drøfte den beste behandlingsmåten for deg, deriblant når det er hensiktsmessig å slutte og hvordan du gjør dette trygt.

[...]

3. Hvordan du bruker <preparatnavn>

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. **Ikke ta mer legemiddel enn foreskrevet.**

4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- Bli avhengig av <preparatnavn> (legemiddelavhengighet)
- Avsnitt 3:

Dersom du avbryter behandling med <preparatnavn>

Ikke stopp å ta Neurontin med mindre legen har bedt deg gjøre det. Du skal ikke slutte brått å ta <preparatnavn>. Hvis du ønsker å slutte å ta <preparatnavn>, skal du snakke med lege om dette først. Legen vil fortelle deg hvordan du gjør dette. Hvis behandlingen din avsluttes, skal det gjøres gradvis i løpet av minst 1 uke. Hvis du slutter brått med å ta Neurontin eller hvis du slutter før legen har bedt deg gjøre det, er det en økt risiko for epileptiske anfall. Etter å ha avsluttet korttids- og langtidsbehandling med <preparatnavn> må du være oppmerksom på at du kan få visse bivirkninger, såkalte abstinenseffekter. Disse effektene inkluderer epileptiske anfall, angst, søvnvansker, kvalme, smerter, svette, skjelving, hodepine, depresjon, føle seg unormal, svimmelhet og generell uvelhet. Disse effektene oppstår vanligvis innen 48 timer etter at du har sluttet å ta <preparatnavn>. Hvis du opplever abstinenseffekter, må du kontakte lege.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Pakningsvedlegg avsnitt 4:

- Avsnitt 4:

4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- bli avhengig av <preparatnavn> (“legemiddelavhengighet”)

Etter å ha avsluttet en kort- eller langtidsbehandling med <preparatnavn>, må du være klar over at du kan oppleve visse bivirkninger, såkalte abstinenseffekter (se “Dersom du avbryter behandling med <preparatnavn>”).

- Avsnitt 2

Noen få personer som tar Neurontin kan få en allergisk reaksjon eller en mulig alvorlig hudreaksjon, som kan utvikle seg til et alvorlig problem uten behandling. Du må være bevisst på disse symptomene når du tar <preparatnavn>.

Alvorlige hudutslett inkludert Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med gabapentin. Slutt å ta gabapentin og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene forbundet med alvorlige hudreaksjoner som er beskrevet i avsnitt 4.

Følgende ordlyd skal legges til som første ledd i pakningsvedleggets avsnitt 4, under overskriften nedenfor:

- Avsnitt 4

Slutt å bruke <preparatnavn> og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av de følgende symptomene:

- **Rødaktige, ikke-hevede, målskivelignende eller runde flekker på kroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, og sår i munnen, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og influensaliknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).**
- **Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS eller legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom).**

Følgende bivirkninger har blitt rapportert etter markedsføring av <preparatnavn>:

- ~~Hypersensitivitet (allergi) inkludert reaksjoner som involverer hele kroppen (f.eks hovne lymfeknuter, feber, utslett og leverbetennelse som oppstår samtidig)~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Oktober / 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	27. november 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	26. januar 2023