

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för gabapentin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data, inklusive rapporter efter utsläppandet på marknaden och litteraturgenomgången, finns det tillräckliga bevis för ett orsakssamband mellan exponering *in utero* för gabapentin och förekomsten av neonatalt abstinenssyndrom. Dessutom kan exponering för både gabapentin och opioider *in utero* öka risken för neonatalt abstinenssyndrom. PRAC föreslår därför att produktinformationen uppdateras.

Mot bakgrund av tillgängliga data, inklusive rapporter efter utsläppandet på marknaden, kan gabapentinmissbruk och -beroende förekomma även hos patienter utan tidigare missbruk och i samband med terapeutiska doser av gabapentin. Det anses därför nödvändigt att förstärka varningen om missbruk och beroende. Den föreslagna uppdateringen av informationen om gabapentin överensstämmer med de tidigare uppdateringarna av bipacksedeln till pregabalin angående detta (se EMEA/H/C/000546/LEG/057 och EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Enligt den senaste litteraturen liknar gabapentinoidabstinens bensodiazepin- och alkoholabstinens. Gabapentinoider kan leda till ett avsevärt fysiskt beroende (tolerans och abstinens) och tecken på psykologiskt beroende, t.ex. begär, förlust av kontroll över användningen och drogsökande beteende, vilka alla representerar de centrala kännetecknen på ett missbruk (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Vid en granskning av 161 fall av patienter utan historik av psykiska störningar eller missbruk drog innehavaren av godkännandet för försäljning, Pfizer, slutsatsen att abstinenssymtom har rapporterats efter utsättning av korttids- och långtidsbehandling.

Abstinenssymtom kan tyda på läkemedelsberoende och är av klinisk betydelse. Eftersom ingen uttrycklig varning om möjliga abstinenssymtom för närvarande ingår i produktresuméns avsnitt 4.4 anser PRAC att den nuvarande märkningen är otillräcklig och föreslår att information ska läggas till i produktresuméns avsnitt 4.4 och 4.8 som är i linje med produktinformationen till pregabalin, inklusive de ytterligare abstinenssymtom som har beskrivits i litteraturen och i spontana fallrapporter.

Det finns rapporter om toxisk epidermal nekrolys i litteraturen och i innehavaren av godkännandet för försäljnings säkerhetsdatabas som det inte kan uteslutas att gabapentin har haft en bidragande roll till. Stevens-Johnsons syndrom anges som en biverkning med okänd frekvens i produktinformationen till läkemedel som innehåller gabapentin. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys representerar en klinisk enhet med flytande övergångar i uttryck. Den patofysiologiska mekanismen och de kliniska kännetecknen är desamma, men vid toxisk epidermal nekrolys är en större kroppsytta (> 30 %) inblandad. Ur klinisk synvinkel anses inte en tydlig differentiering mellan Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys vara rimlig eftersom en övergång till toxisk epidermal nekrolys kan ske under behandlingens gång. Ett fall av överlappning mellan Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats för gabapentin. PRAC anser därför att risken för Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys ska anges adekvat i produktinformationen och anpassas till den nyligen uppdaterade produktinformationen (signalproceduren) om gabapentinoiden pregabalin.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för gabapentin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller gabapentin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller gabapentin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

...

Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda som har exponerats för gabapentin in utero. Exponering för både gabapentin och opioider under graviditeten kan öka risken för neonatalt abstinenssyndrom. Nyfödda ska övervakas noggrant.

- Avsnitt 4.4:

Felaktig användning, risk för missbruk och beroende

Gabapentin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av missbruk och felaktig användning har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av gabapentin, och gabapentin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan gabapentin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas noga.

Patienter som behandlas med gabapentin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av gabapentin, t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande beteende.

Fall av missbruk och beroende har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Patienterna bör utvärderas noggrant med avseende på tidigare missbruk och observeras med avseende på eventuella tecken på missbruk av gabapentin, t.ex. att patienten försöker få tag på läkemedel, ökar dosen eller utvecklar tolerans.

- Avsnitt 4.8:

Följande biverkning ska läggas till under organsystemsinformation om Psykiska störningar med frekvensen "Ingen känd frekvens": Läkemedelsberoende

- Avsnitt 4.4 under underavsnittet Missbruk och beroende.

Utsättningssymtom

Efter utsättning av gabapentin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

- Avsnitt 4.8

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	utmattning, feber
Vanliga	perifert ödem, gånggrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasyntom
Mindre vanliga	generaliserat ödem
Ingen känd frekvens	utsättningsreaktioner* (oftast oro, insomni, illamående, smärta, svettningar), [...]

- Beskrivning under tabellen över biverkningar:

Beskrivning under tabellen över biverkningar:

***Efter utsättning av gabapentin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvärigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. (se avsnitt 4.4). Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).**

- Avsnitt 4.4:

Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Allvarliga, livshotande, systemiska överkänslighetsreaktioner, som läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats hos patienter som tar antiepileptiska läkemedel, inklusive gabapentin (se avsnitt 4.8).

Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om utslagen inte är uppenbara. Om sådana tecken eller symtom förekommer ska patienten bedömas omedelbart. Gabapentin bör avbrytas om en alternativ etiologi för tecknen eller symtomen inte kan fastställas.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med gabapentinbehandling. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska gabapentin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av gabapentin får behandling med gabapentin aldrig återupptas hos denna patient.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemsinformation om Hud och subkutan vävnad i den ändrade ordning som anges:

Frekvensen ”Ingen känd frekvens”: *Stevens-Johnsons syndrom, **toxisk epidermal nekrolys**, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4), erythema multiforme, angioödem, alopeci*

Bipacksedel

- Avsnitt 2:

Graviditet

[...]

Om gabapentin används under graviditeten kan det nyfödda spädbarnet få abstinenssymtom. Denna risk kan öka om gabapentin tas tillsammans med opioidanalgetika (läkemedel för behandling av svår smärta).

- Avsnitt 2:

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <produktnamn>

- [...]

- Innan du tar detta läkemedel ska du tala om för läkaren om du någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger. Det kan innebära att du löper högre risk att bli beroende av <produktnamn>.

[...]

Beroende

Vissa personer kan bli beroende av <produktnamn> (känna ett behov att fortsätta ta läkemedlet). De kan få utsättningssymtom när de slutar använda <produktnamn> (se avsnitt 3, "Hur du tar <produktnamn>" och "Om du slutar att ta <produktnamn>"). Om du är orolig att du ska bli beroende av <produktnamn> är det viktigt att du pratar med läkaren.

Om du märker något av följande tecken medan du tar <produktnamn> kan det tyda på att du har blivit beroende:

- Du känner att du behöver ta läkemedlet längre än vad förskrivaren har angett.
- Du känner att du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.
- Du använder läkemedlet av andra anledningar än de det har ordinerats för.
- Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller kontrollera användningen av läkemedlet.

- Du mår inte bra när du slutar ta läkemedlet, och du mår bättre när du tar det igen.

Om du märker något av detta ska du tala med läkare för att hitta den bästa behandlingsvägen för dig, inklusive när det är lämpligt att sluta och hur du ska göra det på ett säkert sätt.

[...]

- 3. Hur du tar <produktnamn>

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta inte mer läkemedel än ordinerat.

- 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Bli beroende av <produktnamn> ("läkemedelsberoende")

- Avsnitt 3:

Om du slutar att ta <produktnamn>

Sluta inte att ta Neurontin, såvida inte din läkare säger till dig att göra det. Sluta inte ta <produktnamn> plötsligt. Om du vill sluta ta <produktnamn> ska du diskutera det med läkaren först. Läkaren talar om för dig hur du ska gå till väga. Om behandlingen avslutas, ska detta göras stegvis under minst 1 vecka. Om du slutar att ta Neurontin plötsligt eller innan din läkare har sagt till dig att göra det, finns en ökad risk för kramper. **Du behöver känna till, att du efter plötsligt avbrytande av en lång- och korttidsbehandling med <produktnamn>, kan uppleva vissa biverkningar, så kallade utsättningssymtom. Sådana biverkningar kan vara krampanfall, ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, skakningar, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och allmän sjukdomskänsla. Biverkningarna uppträder vanligtvis inom 48 timmar efter avslutad behandling med <produktnamn>. Om du får utsättningssymtom ska du kontakta läkare.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Avsnitt 4 i bipacksedeln:

- Avsnitt 4:

4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- bli beroende av <produktnamn> ("läkemedelsberoende")

När du har avslutat en korttids- eller långtidsbehandling med <produktnamn> behöver du vara medveten om att du kan uppleva vissa biverkningar, så kallade utsättningssymtom (se "Om du slutar att ta <produktnamn>").

- Avsnitt 2

Ett fåtal patienter som tar Neurontin får en allergisk reaktion eller potentiellt allvarlig hudreaktion, vilket kan utvecklas till mer allvarliga problem om de inte behandlas. Du behöver känna till symtomen du behöver vara uppmärksam på när du tar <produktnamn>.

Allvarliga hudutslag, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats vid användning av gabapentin. Sluta använda <produktnamn> och sök vård omedelbart om du får något av de symtom på allvarliga hudbiverkningar som anges i avsnitt 4.

Följande lydelse bör läggas till som första stycke i bipacksedelns avsnitt 4 under rubriken nedan:

- Avsnitt 4

Sluta använda <produktnamn> och sök vård omedelbart om du får något av följande symtom:

- **rödaktiga icke-förhöjda, måltavleliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med centrala blåsor, hudflagning eller sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).**

- **Utbredda utslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar (DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).**

Efter att <produktnamn> introducerades på marknaden har följande biverkningar rapporterats:

- ~~• En grupp av biverkningar som kan omfattas av att svullna lymfkörtlar (isolerade, små, förhöjda bular under huden), feber, utslag och leverinflammation förekommer samtidigt.~~

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	27/11/2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26/01/2023