

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за  
употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за габапентин, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни, включително постмаркетингови съобщения и преглед на литературата, са налице достатъчно данни за причинно-следствена връзка между *in utero* експозиция на габапентин и появата на неонатален синдром на отнемане. Освен това едновременната експозиция на габапентин и опиоиди *in utero* може да повиши риска от неонатален синдром на отнемане. Поради това PRAC предлага актуализиране на продуктовата информация.

С оглед на наличните данни, включително постмаркетингови съобщения, злоупотреба и зависимост от габапентин може да се появят и при пациенти без анамнеза за злоупотреба с вещества и при прилагане на терапевтични дози габапентин. Поради това се счита за необходимо да се затвърди предупреждението относно злоупотребата и зависимостта. В това отношение предложената актуализация на информацията за габапентин е в съответствие с предходната актуализация на продуктовата информация за прегабалин (вижте EMEA/H/C/000546/LEG/057 и EMEA/H/C/003880/LEG/009).

В скорошни публикации реакциите на отнемане при габапентиноидите се описват като сходни с тези при бензинодиазепините и алкохола. Габапентиноидите могат да предизвикат значителна физическа зависимост (толеранс и абстиненция) и признаци на психична зависимост, т.е. силно желание за прием, загуба на контрол върху употребата, поведение на насочено търсене на лекарството, като всичките представляват основни характеристики на зависимост (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). При преглед на 161 случая при пациенти без анамнеза за психично нарушение или разстройство, дължащо се на употреба на вещества, ПРУ Pfizer заключава, че симптоми на отнемане се съобщават след прекратяване на кратко- и дългосрочно лечение.

Симптомите на отнемане може да са показателни за лекарствена зависимост и са клинично значими. Тъй като обаче понастоящем в точка 4.4 на КХП не е включено изрично предупреждение относно възможните симптоми на отнемане, PRAC счита, че настоящата продуктова информация е непълна и предлага добавяне на информация в КХП в точки 4.4 и 4.8 в съответствие с продуктовата информация на прегабалин, включително допълнителните симптоми на отнемане, които са описани в литературата и спонтанни съобщения на случаи.

Има съобщения за токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) в литературата и базата данни за безопасност на ПРУ, при които не може да се изключи допринасяща роля на габапентин. Синдромът на Stevens-Johnson (SJS) е посочен като НЛР с неизвестна честота в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи габапентин. Синдромът на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза представляват една нозологична единица с преход от едното към другото състояние при проявата им; патологичният механизъм и клиничните характеристики са еднакви, но TEN засяга по-голяма площ от телесната повърхност (> 30%). От клинична гледна точка ясното диференциране между SJS и TEN не се счита за обосновано, тъй като преходът към TEN може да се появи по време на курса на лечение. Съобщава се и за случай на припокриване на SJS-TEN при употреба на габапентин. Поради това PRAC счита, че рискът от SJS/TEN трябва да бъде подходящо обозначен в продуктовата информация и трябва да бъде в съответствие със скоро актуализираната продуктова информация (процедура за сигнал) на габапентоида прегабалин.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за габапентин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) габапентин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи габапентин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

## Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

...

Съобщава се за неонатален синдром на отнемане при новородени с *in utero* експозиция на габапентин. Едновременната експозиция на габапентин и опиоиди по време на бременност може да повиши риска от неонатален синдром на отнемане. Новородените трябва да се проследяват внимателно.

- Точка 4.4:

### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба и зависимост

Габапентин може да предизвика лекарствена зависимост, която може да се появи при терапевтични дози. Съобщавани са случаи на злоупотреба и неправилна употреба. Пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества може да са с по-висок риск от неправилна употреба, злоупотреба и зависимост от габапентин и е необходимо повишено внимание при употребата на габапентин при такива пациенти. Преди предписване на габапентин рискът от неправилна употреба, злоупотреба или зависимост при пациента трябва да бъде внимателно оценен.

Пациентите, лекувани с габапентин, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на неправилна употреба, злоупотреба или зависимост от габапентин като развиване на толеранс, необходимост от повишаване на дозата и поведение на насочено търсене на лекарството.

В данните от постмаркетинговия период са докладвани случаи на злоупотреба и зависимост. Внимателно оценявайте пациентите с анамнеза за злоупотреба с лекарства и ги наблюдавайте за евентуални признаци на злоупотреба с габапентин, напр. поведение на търсене на лекарството, ескалация на дозата, развитие на поносимост.

- Точка 4.8:

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Психични нарушения“ в категория „с неизвестна честота“: Лекарствена зависимост

- Точка 4.4 в подточка „Злоупотреба и зависимост“

### Симптоми на отнемане

Наблюдавани са симптоми на отнемане след прекратяване на краткосрочно и дългосрочно лечение с габапентин. Симптоми на отнемане могат да се появят скоро след прекратяване, обикновено в рамките на 48 часа. Най-често съобщаваните симптоми включват тревожност, безсъние, гадене, болка, изпотяване, тремор, главоболие, депресия, неестествено усещане, замаяност и общо неразположение. Появата на симптоми на отнемане след прекратяване на приема на габапентин може да е показателна за лекарствена зависимост (вж. точка 4.8). Пациентът трябва да бъде информиран за това в началото на лечението. Ако лечението с габапентин трябва да бъде прекратено, се

**препоръчва това да се направи постепенно в продължение на най-малко 1 седмица, независимо от показанието (вж. точка 4.2).**

- Точка 4.8

<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	умора, треска
Чести	периферен едем, нарушена походка, астения, болка, общо неразположение, грипоподобен синдром
Нечести	генерализиран едем
С неизвестна честота	<i>реакции на отнемане* (най-често тревожност, безсъние, гадене, болка, изпотяване), [...]</i>

- Описание под таблицата за НЛР:

Описание под таблицата за НЛР:

**\*Наблюдавани са симптоми на отнемане след прекратяване на краткосрочно и дългосрочно лечение с габапентин. Симптоми на отнемане могат да се появят скоро след прекратяване, обикновено в рамките на 48 часа. Най-често съобщаваните симптоми включват тревожност, безсъние, гадене, болка, изпотяване, тремор, главоболие, депресия, неестествено усещане, замаяност и общо неразположение (вж. точка 4.4). Появата на симптоми на отнемане след прекратяване на приема на габапентин може да е показателна за лекарствена зависимост (вж. точка 4.8). Пациентът трябва да бъде информиран за това в началото на лечението. Ако лечението с габапентин трябва да бъде прекратено, се препоръчва това да се направи постепенно в продължение на най-малко 1 седмица, независимо от показанието (вж. точка 4.2).**

- Точка 4.4:

**Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)**

При пациентите, приемащи антиепилептични лекарства, включително габапентин, се съобщава за тежки, животозастрашаващи системни реакции на свръхчувствителност, като лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) (вж. точка 4.8).

Важно е да се отбележи, че ранните симптоми на свръхчувствителност, като треска или лимфаденопатия, могат да се наблюдават и без наличие на видим обрив. При поява на такива признаци и симптоми състоянието на пациента трябва да се оцени незабавно. Приемът на габапентин трябва да бъде прекратен, ако не може да се установи алтернативна етиология на ноеочените признаци или симптоми.

**Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)**

**Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени във връзка с лечението с габапентин. При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. При поява на признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приемът на габапентин трябва незабавно да спре и да се обмисли алтернативно лечение (според необходимостта).**

**Ако при употребата на габапентин пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN или DRESS, лечението с габапентин при този пациент никога не трябва да се подновява.**

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“:

Честота „с неизвестна честота“: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (вж. точка 4.4), еритема мултиформе, ангиоедем, алопеция

#### Листовка

- Точка 2:

#### Бременност

[...]

Ако се използва по време на бременност, габапентин може да доведе до симптоми на отнемане при новороденото. Този риск може да е повишен, когато габапентин се приема заедно с опиоидни аналгетици (лекарства за лечение на силна болка).

- Точка 2:

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете <име на продукта>

- [...]

- Преди да приемете това лекарство, трябва да кажете на Вашия лекар, ако някога сте злоупотребявали или сте били зависими от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни вещества; това може да означава, че имате по-висок риск от развиване на зависимост от <име на продукта>.

[...]

#### Зависимост

Някои хора могат да развият зависимост от <име на продукта> (нужда да продължат да приемат лекарството). Те може да получат реакции на отнемане, когато спрат употребата на <име на продукта> (вижте точка 3, „Как да приемате <име на продукта>“ и „Ако сте спрели приема на <име на продукта>“). Ако имате притеснения, че може да развиете зависимост от <име на продукта>, е важно да се консултирате с Вашия лекар.

Ако забележите някой от следните признаци, докато приемате <име на продукта>, това може да е признак, че сте развили зависимост.

- Имате нужда да приемате лекарството по-дълго време, отколкото Ви е посъветвал предписващият лекар

- Чувствате нужда да приемате по-висока от препоръчителната доза

- Използвате лекарството по причини, различни от тези, за които Ви е предписано

- Правилите сте многократни, неуспешни опити да спрете или контролирате употребата на лекарството

- Когато спрете приема на лекарството, се чувствате зле и се чувствате по-добре, след като започнете да приемате отново лекарството

**Ако забележите някой от тези признаци, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите най-правилния начин за Вашето лечение, включително кога е подходящо да спрете и как да направите това безопасно.**

[...]

### **3. Как да приемате <име на продукта>**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. **Не приемайте повече от предписаното Ви лекарство.**

### **4. Възможни нежелани реакции**

**С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка**

- **Развиване на зависимост от <име на продукта> („лекарствена зависимост“)**
- Точка 3:

**Ако сте спрели приема на <име на продукта>**

**Не спирайте лечението с Неуронтин, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го спрете. Не спирайте рязко приема на <име на продукта>. Ако искате да спрете приема на <име на продукта>, първо обсъдете това с Вашия лекар. Той/тя ще Ви каже как да направите това. Ако лечението Ви трябва да се спре, това е необходимо да се осъществи постепенно за период от минимум 1 седмица. Ако спрете приема на Неуронтин внезапно или преди да Ви е казал Вашият лекар, съществува повишен риск от поява на гърчове. След спиране на краткосрочно или дългосрочно лечение с <име на продукта> трябва да знаете, че може да получите определени нежелани реакции, така наречените реакции на отнемане. Тези реакции може да включват припадъци, тревожност, проблеми със съня, гадене, болка, изпотяване, треперене, главоболие, депресия, неестествено усещане, замаяност и чувство за общо неразположение. Тези реакции обикновено се появяват в рамките на 48 часа след спиране на <име на продукта>. Ако получите реакции на отнемане, трябва да се свържете с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Точка 4 в листовката:

- Точка 4:

### **4. Възможни нежелани реакции**

**С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка**

**- развиване на зависимост от <име на продукта> („лекарствена зависимост“)**

**След спиране на краткосрочно или дългосрочно лечение с <име на продукта> трябва да знаете, че може да получите определени нежелани реакции, така наречените реакции на отнемане (вижте „Ако сте спрели приема на <име на продукта>“).**

- **Точка 2**

Малък брой хора, приемащи Неуронтин, получават алергична реакция или потенциално сериозна кожна реакция, която може да доведе до по-сериозни проблеми, ако не се лекува. Необходимо е да знаете кои симптоми трябва да следите, докато приемате <име на продукта>.

**Сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се съобщават във връзка с употребата на габапентин. Спрете употребата на габапентин и потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.**

Следната информация трябва да бъде добавена като първи параграф в точка 4 в листовката под следното заглавие:

- **Точка 4**

**Спрете употребата на <име на продукта> и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:**

- **червеникави, ненадигнати, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).**
- **Широко разпространен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (синдром DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност).**

След пускането на <име на продукта> на пазара се съобщава за следните нежелани реакции:

- Група нежелани реакции, която може да включва подути лимфни възли (изолирани, малки подкожни подутини), треска, обрив и възпаление на черния дроб, настъпващи едновременно

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	10/2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	27/11/2022 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	26/01/2023 г.