

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) gabapentinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným datům, včetně zpráv po uvedení přípravku na trh a hodnocení z literatury, existuje dostatek důkazů pro kauzální vztah mezi expozicí gabapentinu *in utero* a výskytem novorozeneckého syndromu z vysazení. Riziko novorozeneckého syndromu z vysazení může navíc zvýšit současná expozice gabapentinu a opioidům *in utero*. Výbor PRAC tedy navrhuje aktualizaci informací o přípravku.

Vzhledem k dostupným datům, včetně zpráv po uvedení přípravku na trh, se může zneužití a závislost na gabapentinu vyskytnout také u pacientů, kteří nemají poruchu ze zneužívání návykové látky v anamnéze a v kontextu terapeutických dávek gabapentinu. Považuje se tedy za nutné posílit varování před zneužíváním a závislostí. Navržená aktualizace informací pro gabapentin je v tomto ohledu konzistentní s předchozími aktualizacemi informací o přípravku pro pregabalin (viz EMEA/H/C/000546/LEG/057 a EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Vysazení gabapentinoиду se podle popisu v současné literatuře podobá vysazení benzodiazepinů a alkoholu. Gabapentinoidy mohou vést k výrazné fyzické závislosti (tolerance a vysazení) a známkám psychické závislosti, t.j. bažení, ztráta kontroly při užívání, chování za účelem vyhledávání léku – to vše reprezentuje základní znaky závislosti (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Po přezkoumání 161 případů pacientů bez anamnézy psychiatrické poruchy nebo poruchy ze zneužívání návykové látky, držitel rozhodnutí o registraci Pfizer dospěl k závěru, že příznaky z vysazení byly hlášeny po ukončení krátkodobé i dlouhodobé léčby.

Příznaky z vysazení mohou naznačovat lékovou závislost a jsou klinicky významné. Vzhledem k tomu, že explicitní varování o možných symptomech z vysazení není v současné době součástí bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku, je výbor PRAC toho názoru, že aktuální informace o přípravku jsou nedostatečné, a navrhuje přidat informace do bodů 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku v souladu s informacemi o přípravku pro pregabalin, včetně dodatečných příznaků z vysazení, které byly popsány v literatuře a spontánních hlášeních.

V literatuře a bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci byly hlášeny zprávy o toxické epidermální nekrolýze, u nichž nelze vyloučit přispění gabapentinu. V informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících gabapentin je uveden Stevensův-Johnsonův syndrom jako nežádoucí účinek s frekvencí není známo. Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza představují klinickou jednotku s plynulým přechodem ve své expresi; patofyziologický mechanismus a klinické charakteristiky jsou stejné, ale TEN zahrnuje větší plochu povrchu těla (> 30 %). Jasná diference mezi SJS a TEN není z klinického hlediska považována za opodstatněnou, protože k přechodu na TEN může postupně dojít. Případ překrytí SJS a TEN byl u gabapentinu také hlášen. Výbor PRAC je proto toho názoru, že riziko SJS/TEN má být odpovídajícím způsobem uvedeno v informacích o přípravku a to v souladu s nedávno aktualizovanými informacemi o přípravku (signálová procedura) gabapentinoиду pregabalinu.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se gabapentinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících gabapentin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem gabapentinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

...

U novorozenců vystavených *in utero* gabapentinu byl hlášen novorozenecký syndrom z vysazení. Riziko novorozeneckého syndromu z vysazení může zvýšit současná expozice gabapentinu a opioidům během těhotenství. Novorozence je třeba pečlivě monitorovat.

- Bod 4.4:

Nesprávné použití, možnost zneužití a závislost

Gabapentin může způsobit lékovou závislost, která se může objevit při terapeutických dávkách. Byly hlášeny případy zneužívání a nesprávného používání gabapentinu. U pacientů se zneužíváním návykových látek v anamnéze může být vyšší riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti na gabapentinu. U těchto pacientů má být gabapentin používán s opatrností. Před předepsáním gabapentinu má být u pacienta pečlivě zhodnoceno riziko nesprávného používání, zneužívání nebo závislosti.

Pacienti léčení gabapentinem mají být monitorováni z hlediska příznaků nesprávného používání, zneužívání nebo závislosti na gabapentinu, jako jsou rozvoj tolerance, zvyšování dávek a chování za účelem vyhledávání léku.

V post-marketingové databázi byly hlášeny případy zneužití a závislosti. Pečlivě zhodnoťte pacienta na zneužívání léků v anamnéze a pozorujte možné známky zneužití gabapentinu, např. touhu po léku, zvyšování dávek, vývoj tolerance.

- Bod 4.8:

Následující nežádoucí účinek má být přidán do části třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy s frekvencí není známo: **Léková závislost**

- Bod 4.4 pod podbodem „Zneužití a závislost“

Příznaky z vysazení

Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem byly pozorovány příznaky z vysazení. Příznaky z vysazení se mohou objevit krátce po vysazení, obvykle do 48 hodin. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomnii, nauzeu, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrať a malátnost. Výskyt příznaků z vysazení po vysazení gabapentinu může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8). Pacient o tom má být informován na začátku léčby. Pokud má být gabapentin vysazen, doporučuje se, aby byl vysazován postupně po dobu minimálně 1 týdne nezávisle na indikaci (viz bod 4.2).

- Bod 4.8

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, horečka
Časté	periferní otok, poruchy chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	generalizovaný otok
Není známo	<i>syndrom z vysazení* (nejčastěji úzkost, insomnie, nauzea, bolest, pocení), [...]</i>

- Popis pod tabulkou nežádoucích účinků:

Popis pod tabulkou nežádoucích účinků:

*** Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem byly pozorovány příznaky z vysazení. Příznaky z vysazení se mohou objevit krátce po vysazení, obvykle do 48 hodin. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomni, nauzeu, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrať a malátnost (viz bod 4.4). Výskyt příznaků z vysazení po vysazení gabapentinu může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8). Pacient o tom má být informován na začátku léčby. Pokud má být gabapentin vysazen, doporučuje se, aby byl vysazován postupně po dobu minimálně 1 týdne nezávisle na indikaci (viz bod 4.2).**

Bod 4.4:

Vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

U pacientů, kteří užívali léky proti epilepsii obsahující gabapentin, byly hlášeny závažné, život ohrožující systémové reakce přecitlivělosti jako vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.8).

Je důležité poznamenat, že časné projevy přecitlivělosti, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny, i když není vyrážka patrná. Pokud se objeví takové známky nebo příznaky, pacient musí být okamžitě zhodnocen. Pokud nelze stanovit alternativní etiologii pro známky a příznaky, gabapentin musí být vysazen.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou gabapentinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být při předepisování léku upozorněni na známky a příznaky těchto kožních nežádoucích účinků a je nutné je pečlivě sledovat. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto nežádoucí účinky, je třeba gabapentin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby).

Pokud se u pacienta užívajícího gabapentin rozvinuly závažné nežádoucí účinky jako SJS, TEN nebo DRESS, nesmí být u tohoto pacienta léčba gabapentinem nikdy znovu zahájena.

- **Bod 4.8**

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do části třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně v pozměněném pořadí, jak je indikováno:

Frekvence „není známo“: Stevensův-Johnsonův syndrom, **toxická epidermální nekrolýza**, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (viz bod 4.4), erythema multiforme, angioedém, alopecie

Příbalová informace

- Bod 2:

Těhotenství

[...]

Při užívání v těhotenství může gabapentin vést k příznakům z vysazení u novorozenců. Toto riziko se může zvýšit při současném užívání gabapentinu s opioidními analgetiky (přípravky k léčbě těžké bolesti).

- Bod 2:

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku <název přípravku> se poraďte se svým lékařem

- [...]

- **Před zahájením léčby tímto přípravkem informujte svého lékaře, pokud jste někdy zneužíval(a) alkohol, léky na předpis nebo nelegální drogy, nebo jste na nich byl(a) závislý(á); mohlo by to znamenat, že je u Vás vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku <název přípravku>.**

[...]

Závislost

Někteří lidé se mohou stát závislími na přípravku <název přípravku> (budou mít potřebu stále tento přípravek užívat). Když přestanou přípravek <název přípravku> užívat, mohou mít příznaky z vysazení (viz bod 3 „Jak se přípravek <název přípravku> užívá“ a „Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek <název přípravku>“). Máte-li obavy, že byste se mohl(a) stát závislým/závislou na přípravku <název přípravku>, je důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

Pokud si během léčby přípravkem <název přípravku> povšimnete některého z níže uvedených příznaků, mohlo by to být známkou, že jste se stal(a) závislou/závislým.

- **Potřebujete užívat tento přípravek déle, než Vám doporučil předepisující lékař.**

- **Cítíte potřebu užít větší než doporučenou dávku.**

- **Užíváte tento přípravek z jiných důvodů, než ze kterých byl předepsán.**

- **Opakovaně jste se neúspěšně pokusil(a) přestat tento přípravek užívat nebo jeho užívání kontrolovat.**

- **Když přestanete tento přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej znovu užijete, cítíte se lépe.**

Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, poraďte se se svým lékařem, jaký je pro Vás nejlepší způsob léčby, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak to učinit bezpečně.

[...]

3. Jak se přípravek <název přípravku> užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. **Neužívejte větší množství tohoto přípravku, než Vám bylo předepsáno.**

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo: frekvenci z dostupných údajů nelze určit

- vznik závislosti na přípravku <název přípravku> (léková závislost)
- Bod 3:

Jestliže jste přestal(a) užívat <název přípravku>

Nepřestávejte užívat Neurontin, pokud Vám to lékař nedoporučil. Nepřestávejte užívat přípravek <název přípravku> náhle. Pokud přípravek <název přípravku> chcete přestat užívat, poraďte se nejprve se svým lékařem. Řekne Vám, jak to udělat. Ukončení léčby se provádí postupně, a to minimálně po dobu 1 týdne. Pokud přestanete přípravek Neurontin užívat náhle nebo předtím, než Vám to řekne lékař, existuje zde zvýšené riziko křečí. Musíte vědět, že po ukončení krátkodobé nebo dlouhodobé léčby přípravkem <název přípravku> můžete zaznamenat některé nežádoucí účinky, tzv. příznaky z vysazení. Tyto příznaky mohou zahrnovat epileptické záchvaty (křeče), úzkost, poruchy spánku, nevolnost (pocit na zvracení), bolest, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, abnormální pocity, závrať a celkový pocit nemoci. Tyto příznaky se obvykle dostavují do 48 hodin po ukončení užívání přípravku <název přípravku>. Pokud se u Vás vyskytnou příznaky z vysazení, obraťte se na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Bod 4 příbalové informace:

- Bod 4:

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo: frekvenci z dostupných údajů nelze určit

- vznik závislosti na přípravku <název přípravku> (léková závislost)

Musíte vědět, že po ukončení krátkodobé nebo dlouhodobé léčby přípravkem <název přípravku> můžete zaznamenat některé nežádoucí účinky, tzv. příznaky z vysazení (viz „Jestliže jste přestal(a) užívat <název přípravku>“).

- Bod 2

Malé množství lidí užívajících Neurontin dostane alergickou reakci nebo potenciálně závažnou kožní reakci, která se může rozvinout do vážnějších problémů, pokud nejsou léčeni. Když užíváte přípravek <název přípravku>, potřebujete vědět, které příznaky máte pozorovat.

V souvislosti s léčbou gabapentinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky. Pokud si všimnete jakýchkoli příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními nežádoucími účinky popsanými v bodě 4, přestaňte užívat gabapentin a vyhledejte lékařskou pomoc.

Následující znění má být přidáno jako první odstavec bodu 4 příbalové informace pod níže uvedeným nadpisem:

- **Bod 4**

Přestaňte užívat přípravek <název přípravku> a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících příznaků:

- **načervenalé, nevystupující terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýřkem ve středu, olupování kůže a vřídky v ústech, hrdle a nose, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka nebo chřipkovité příznaky (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza).**
- **Rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (syndrom DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na lék).**

Po uvedení přípravku <název přípravku> na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- ~~Skupina nežádoucích účinků, která může zahrnovat zvětšené lymfatické uzliny (izolované vystouplé bulky pod kůží), horečku, vyrážku a zánět jater, které se objevují společně.~~

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	27. 11. 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26. 1. 2023