

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za gabapentin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju dostupnih podataka, uključujući izvješća nakon stavljanja lijeka u promet i pregled literature, postoje dostatni dokazi uzročno-posljedične povezanosti između izloženosti gabapentinu *in-utero* i sindroma ustezanja u novorođenčadi (engl. *neonatal withdrawal syndrome*). Nadalje, istodobna izloženost gabapentinu i opioidima *in-utero* može povisiti rizik od sindroma ustezanja u novorođenčadi. PRAC stoga predlaže izmjenu informacija o lijeku.

Na temelju dostupnih podataka, uključujući izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, zlorporaba gabapentina i ovisnost o njemu mogu se pojaviti i u bolesnika bez poremećaja ovisnosti o lijekovima u anamnezi te u kontekstu terapijskih doza gabapentina. Stoga se smatra neophodnim pojačati upozorenje na zlorporabu i ovisnost. Predložena izmjena informacija za gabapentin u tom je smislu u skladu s prethodnim izmjenama informacija o lijeku za pregabalin (vidjeti EMEA/H/C/000546/LEG/057 i EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Ustezanje od gabapentinoide opisano je u novijoj literaturi kao slično ustezanju od benzodiazepina i ustezanju od alkohola. Gabapentinioidi mogu dovesti do značajne fizičke ovisnosti (tolerancije i ustezanja) te znakova psihološke ovisnosti, tj. žudnje, gubitka kontrole u primjeni, zahtijevanju lijeka, što su sve središnje značajke ovisnosti (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Nakon pregleda 161 slučaja bolesnika bez psihijatrijskog ili poremećaja zlorporabe lijeka u anamnezi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet Pfizer zaključio je da su nakon prekida kratkoročnog i nakon prekida dugoročnog liječenja prijavljeni simptomi ustezanja.

Simptomi ustezanja mogu upućivati na ovisnost o lijeku i klinički su značajni. Međutim, budući da izričito upozorenje na moguće simptome ustezanja trenutačno nije obuhvaćeno dijelom 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka, PRAC smatra da postojeće označavanje nije dovoljno te predlaže dodavanje informacija u dijelovima 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka u skladu s informacijama o lijeku za pregabalin, uključujući dodatne simptome ustezanja opisane u literaturi i spontanijama prijavama slučajeva.

U literaturi i sigurnosnoj bazi podataka nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet postoje izvješća o toksičnoj epidermalnoj nekrolizi (TEN) za koju se ne može isključiti uloga gabapentina. Steven-Johnsonov sindrom (SJS) naveden je u informacijama o lijeku za sve lijekove koji sadržavaju gabapentin kao nuspojava nepoznate učestalosti. Steven-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza predstavljaju klinički entitet fluidnog izraza; patofiziološki mehanizam i kliničke značajke jednaki su, ali TEN obuhvaća veću površinu tijela (> 30 %). S kliničkog gledišta, jasno se razgraničavanje SJS-a i TEN-a ne smatra razumnim, jer tijekom ciklusa može doći do prelaska u TEN. Slučaj preklapanja SJS-a i TEN-a prijavljen je i za gabapentin. Stoga, mišljenje je PRAC-a da je rizik od SJS-a/TEN-a potrebno jasno naznačiti u informacijama o lijeku te ga je potrebno uskladiti s nedavno ažuriranim informacijama o lijeku (signalni postupak) o gabapentinoиду pregabalinu.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za gabapentin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) gabapentin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže gabapentin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

...

Sindrom ustezanja u novorođenčadi (engl. *neonatal withdrawal syndrome*) prijavljen je u novorođenčadi izložene gabapentinu *in utero*. Istodobna izloženost gabapentinu i opioidima tijekom trudnoće može povisiti rizik od sindroma ustezanja u novorođenčadi. Potrebno je pažljivo nadzirati novorođenčad.

- Dio 4.4:

Pogrešna primjena, mogućnost zZlouporabae i ovisnost

Gabapentin može izazvati ovisnost o lijeku čak i pri terapijskim dozama. Prijavljeni su slučajevi zlouporabe i pogrešne primjene lijeka. Bolesnici s anamnezom zlouporabe sredstava ovisnosti mogu biti izloženi većem riziku od pogrešne primjene, zlouporabe i ovisnosti o gabapentinu te je potreban oprez kod primjene gabapentina u takvih bolesnika. Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti u bolesnika prije propisivanja gabapentina.

Bolesnike liječene gabapentinom potrebno je nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti o gabapentinu, primjerice razvoj tolerancije, povećanje doze i zahtijevanje lijeka.

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi zlouporabe i ovisnosti. Potrebno je pažljivo ocijeniti bolesnike sa zlouporabom i ovisnosti o lijekovima u anamnezi te ih nadzirati zbog mogućih znakova zlouporabe gabapentina, npr. zahtijevanje lijeka, povećanje doze, razvoj tolerancije.

- Dio 4.8:

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Psihijatrijski poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „Nepoznato“: **Ovisnost o lijeku**

- Dio 4.4, ispod pododjeljka „Zlouporaba i ovisnost“

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom opaženi su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida liječenja, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljivani simptomi obuhvaćaju anksioznost, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i malaksalost. Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja gabapentinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Bolesnika je o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tijekom najmanje tjedan dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2).

- Dio 4.8

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, vrućica
Često	periferni edem, neuobičajen hod, astenija, bol, malaksalost, sindrom gripe
Manje često	generalizirani edem
Nepoznato	<i>sindrom ustezanja</i> * (<i>uglavnom tjeskoba, nesаница, mučнина, bolovi, znojenje</i>), [...]

- Opis ispod tablice nuspojava:

Opis ispod tablice nuspojava:

*** Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom opaženi su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida liječenja, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljivani simptomi obuhvaćaju anksioznost, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i malaksalost (vidjeti dio 4.4). Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja gabapentinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Bolesnika je o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tijekom najmanje tjedan dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2).**

- Dio 4.4:

DRESS-sindrom

U bolesnika koji uzimaju antiepileptike, uključujući i gabapentin, zabilježene su teške, po život opasne, sustavne reakcije preosjetljivosti, kao što je DRESS-sindrom (engl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) (vidjeti dio 4.8).

Važno je naglasiti da mogu biti prisutni rani znakovi preosjetljivosti, poput vrućice ili limfadenopatije, bez pojave osipa. Ukoliko se primijete takvi znakovi ili simptomi, potrebno je odmah pregledati bolesnika. Primjenu gabapentina treba prekinuti ako se ne može utvrditi druga etiologija navedenih znakova ili simptoma.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s liječenjem gabapentinom. U trenutku propisivanja bolesnike je potrebno savjetovati o tim znakovima i simptomima te pomno pratiti moguće kožne reakcije. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje gabapentinom potrebno je odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik uz primjenu gabapentina razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a, taj se bolesnik više nikada ne smije ponovno liječiti gabapentinom.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava izmijenjenim redoslijedom kako je navedeno:

Učestalost „nepoznato“: Stevens-Johnsonov sindrom, **toksična epidermalna nekroliza**, DRESS sindrom (vidjeti dio 4.4), multififormni eritem, angioedem, alopecija

Uputa o lijeku

- Dio 2:

Trudnoća

[...]

Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, gabapentin može dovesti do simptoma ustezanja u novorođenčadi. Taj se rizik može povećati u slučaju uzimanja gabapentina zajedno s opioidnim analgeticima (lijekovima za liječenje jake boli).

- Dio 2:

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <naziv lijeka>

- [...]

- **Prije uzimanja ovog lijeka obavijestite svog liječnika ako ste ikada zlouporabili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili ilegalnim drogama; to može značiti da ste izloženi većem riziku od ovisnosti o lijeku <naziv lijeka>.**

[...]

Ovisnost

Neke osobe mogu postati ovisne o lijeku <naziv lijeka> (osjećati potrebu za daljnjim uzimanjem lijeka). Mogu iskusiti učinke ustezanja nakon što prestanu primjenjivati <naziv lijeka> (pogledati dio 3, „Kako uzimati <naziv lijeka>” i „Ako prestanete uzimati <naziv lijeka>”). Ako se brinete zbog mogućnosti ovisnosti o lijeku <naziv lijeka>, važno je savjetovati se s liječnikom.

Ako prilikom uzimanja lijeka <naziv lijeka> primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to može upućivati na to da ste postali ovisni:

- imate potrebu uzimati lijek tijekom duljeg vremenskog razdoblja od onog koje Vam je preporučio liječnik,

- imate potrebu uzeti više lijeka od propisane doze,

- razlog zbog kojega uzimate lijek različit je od razloga zbog kojeg Vam je propisan

- više ste puta neuspješno pokušali prestati uzimati lijek ili kontrolirati Vašu primjenu lijeka,

- osjećate se loše kad prestanete uzimati lijek, a osjećate se bolje kad ponovno počnete uzimati lijek.

Ako primijetite bilo što od navedenog, obratite se Vašem liječniku i razgovarajte o načinu liječenja koje bi bilo najbolje za Vas, i ujedno o tome kad je prikladno prekinuti s primjenom lijeka i kako to izvesti na siguran način.

[...]

3. Kako uzimati <naziv lijeka>

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. **Ne uzimajte više lijeka nego što Vam je propisano.**

4. Moguće nuspojave

Nepoznato: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- **Razvijanje ovisnosti o lijeku <naziv lijeka> („ovisnost o lijeku”)**
- Dio 3:

Ako prestanete uzimati <naziv lijeka>

~~Nemojte prekinuti uzimati Neurontin, ako Vam liječnik to nije odredio. Nemojte naglo prestati uzimati lijek <naziv lijeka>. Ako želite prestati uzimati <naziv lijeka>, prvo razgovarajte o tome s liječnikom. On će Vam reći kako to učiniti. Ako prekidate liječenje, to mora biti provedeno postupno, tijekom najmanje tjedan dana. Ako naglo prekinete uzimati ovaj lijek ili prije nego što Vam je to liječnik odredio, postoji povećani rizik pojave epileptičkih napadaja. Važno je znati da nakon prekida kratkotrajnog ili dugotrajnog liječenja lijekom <naziv lijeka> možete doživjeti neke nuspojave, takozvane učinke ustezanja. Ti učinci mogu obuhvaćati epileptičke napadaje, tjeskobu, nesanicu, mučninu, bol, znojenje, drhtanje, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i opće loše osjećanje. Ti se učinci obično pojavljuju unutar 48 sati nakon prestanka uzimanja lijeka <naziv lijeka>. Ako primijetite učinke ustezanja, obratite se svom liječniku.~~

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Uputa o lijeku, dio 4:

- Dio 4:

4. Moguće nuspojave

Nepoznato: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- razvijanje ovisnosti o lijeku <naziv lijeka> („ovisnost o lijeku”)

Važno je znati da nakon prekida kratkotrajnog ili dugotrajnog liječenja lijekom <naziv lijeka> možete doživjeti neke nuspojave, takozvane učinke ustezanja (pogledati „Ako prestanete uzimati <naziv lijeka>”).

- Dio 2

U manjeg broja bolesnika koji uzimaju Neurontin, javlja se alergijska reakcija ili potencijalno ozbiljna kožna reakcija, koja se može razviti u ozbiljnu, ukoliko se ne liječi. Potrebno je poznavati simptome na koje je potrebno obratiti pažnju dok uzimate <naziv lijeka>.

Tijekom liječenja gabapentinom zabilježeni su ozbiljni kožni osipi, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Prekinite primjenu gabapentina i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanima u dijelu 4.

Sljedeći tekst potrebno je dodati kao prvi odlomak Uputa o lijeku, dio 4, pod sljedećim naslovom:

- Dio 4

Prestanite uzimati <naziv lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- **crvenkaste mrlje na trupu u razini kože, okrugle ili u obliku mete, često s mjehurićem u sredini, ljuštenje kože, ranice u usnoj šupljini, grlu, nosu, na genitalijama ili u očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima može prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).**
- **Prošireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (sindrom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek).**

Nakon stavljanja lijeka <naziv lijeka> u promet prijavljene su sljedeće nuspojave:

- ~~grupa nuspojava koje se javljaju zajedno: nateknute vratne limfne žlezde, temperatura, osip, te upala jetre~~

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	27. 11. 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	26. 1. 2023.