

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a gabapentinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a rendelkezésre álló adatokra, beleértve a forgalomba hozatali követő jelentéseket és a szakirodalmi áttekintést, elegendő bizonyíték áll rendelkezésre a gabapentinnek való in utero expozíció és az újszülöttkori megvonási szindróma előfordulása közötti ok-okozati összefüggés megállapításához. Továbbá a gabapentinnek és opioidoknak való in utero együttes expozíció növelheti az újszülöttkori megvonási szindróma kockázatát. Ezért a PRAC javasolja a kísérőiratok frissítését.

Tekintettel a rendelkezésre álló adatokra, beleértve a forgalomba hozatali követő jelentéseket; gabapentin-abúzus és -függőség (abuse and dependence) előfordulhat olyan betegeknél is, akiknek a kórelőzményében nem szerepel szerhasználati zavar (substance use disorder), valamint a gabapentin terápiás dózisa mellett is. Ezért szükségesnek ítélték meg az abúzussal és a függőséggel kapcsolatos figyelmeztetés megerősítését. A gabapentinnel kapcsolatos információk javasolt frissítése ebben a tekintetben összhangban áll pregabalinnal kapcsolatos előző frissítésekkel (kérjük, tekintse át a következőket: EMEA/H/C/000546/LEG/057 és EMEA/H/C/003880/LEG/009).

A gabapentinoid-megvonást a legújabb szakirodalomban a benzodiazepinek és alkohol megvonásához hasonlóként írták le. A gabapentinoidok jelentős fizikai függőséghez (tolerancia és megvonási tünetek) és pszichológiai függőség jeleihez, pl. sóvárgáshoz, az alkalmazás feletti kontroll elvesztéséhez, szerkereső magatartáshoz vezethetnek, amelyek mindegyike a függőség alapvető jellemzője (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). 161 eset áttekintése után olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt pszichiátriai vagy szerhasználati zavar, a Pfizer mint forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) megállapította, hogy rövid és hosszú távú kezelés leállítása után megvonási tünetekről számoltak be.

A megvonási tünetek gyógyszerfüggőséget jelezhetnek és klinikai jelentőséggel bírnak. Azonban mivel jelenleg nem szerepel a lehetséges megvonási tünetekkel kapcsolatos, kifejezett figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 pontjában, a PRAC azon a véleményen van, hogy a jelenlegi megfogalmazás elégtelen, és azt javasolja, hogy az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontját egészítsék ki a pregabalin kísérőirataival összhangban, kitérve a szakirodalomban és a spontán esetjelentésekben leírt további megvonási tünetekre.

A szakirodalomban és a forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) biztonsági adatbázisában toxicus epidermalis necrolysis eseteit jelentették, amelyekre vonatkozóan nem zárható ki a gabapentin közreműködő szerepe. A Stevens–Johnson-szindróma ismeretlen gyakoriságú nemkívánatos reakcióként szerepel a gabapentin-tartalmú gyógyszerek kísérőirataiban. A Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) egyaránt olyan klinikai entitást jelent, amelynek expressziója folyamatosan progrediál; a patofiziológiai mechanizmus és a klinikai jellemzők azonosak, de a TEN nagyobb testfelületre (>30%) terjed ki. Klinikai szempontból az SJS és a TEN közötti egyértelmű különbségtétel nem tekinthető észszerűnek, mivel a betegség a fennállása során TEN-be válhat át. Emellett egy SJS és TEN közötti átfedést jelentő esetről is beszámoltak a gabapentin esetében. Ezért a PRAC azon a véleményen van, hogy az SJS/TEN kockázatát megfelelőképpen fel kell tüntetni a kísérőiratokban, és összhangba kell hozni a gabapentinoid pregabalin közelmúltban (a szignál módosítás során) frissített kísérőirataival

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A gabapentinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a gabapentin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, gabapentint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.6. pont Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

...

Újszülöttkori megvonási szindrómáról számoltak be az *in utero* gabapentin-expozíciónak kitett újszülöttek esetében. A terhesség során az egyvidejű gabapentin- és opioid-expozíció növelheti az újszülöttkori megvonási szindróma kockázatát. Az újszülött szoros monitorozása szükséges.

- 4.4. pont:

Visszaélés, aAbúzuspotenciál és függőség

A gabapentin gyógyszerfüggőséget okozhat, amely terápiás dózisoknál is előfordulhat. Abúzus és visszaélés eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében szerepel abúzus, fokozott lehet a gabapentinnel való visszaélés, abúzus és függőség kockázata, és a gabapentint ilyen betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A gabapentin felírása előtt körültekintően ki kell értékelni a beteg visszaéléssel, abúzussal és függőséggel kapcsolatos kockázatát.

A gabapentinnel kezelt betegeket monitorozni kell a gabapentin-visszaélés, -abúzus és -függőség tüneteire vonatkozóan, amilyen például a tolerancia kialakulása, a dózisznövelés és a szerkereső magatartás.

A forgalomba hozatalt követő adatbázisban abúzus és függőség eseteiről számoltak be. A betegeket körültekintően ki kell értékelni, hogy szerepel-e a kórelőzményükben droghasználat, és megfigyelés alatt kell őket tartani a gabapentin-abúzus lehetséges jeleire, pl. szerkereső viselkedésre, dózisznövelésre, tolerancia kialakulására vonatkozóan.

- 4.8. pont:

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Pszichiátriai kórképek” szervrendszeri kategóriában, a „nem ismert” gyakorisági kategórián belül gyógyszerfüggőség

- 4.4. pont az „Abúzus és függőség” alpont alatt

Megvonási tünetek

A rövid és hosszú távú gabapentin-kezelés leállítása után megvonási tüneteket figyeltek meg. Megvonási tünetek a kezelés leállítása után röviddel, általában 48 órán belül jelentkezhetnek. A leggyakrabban jelentett tünetek a következők: szorongás, álmatlanság, hányinger, fájdalmak, verejtékezés, remegés, fejfájás, depresszió, szokatlan érzet, szédülés és rossz közérzet. A megvonási tünetek gabapentin-kezelés leállítását követő előfordulása gyógyszerfüggőséget jelezhet (lásd 4.8 pont). A beteget a kezelés kezdetén tájékoztatni kell erről. Ha le kell állítani a gabapentin-kezelést, akkor ajánlott ezt fokozatosan, legalább 1 héten át véghez vinni, a javallattól függetlenül (lásd 4.2 pont).

- 4.8. pont

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	kimerültség, láz
Gyakori	perifériás ödéma, járászavar, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, influenzaszerű tünetek
Nem gyakori	generalizált ödéma
Nem ismert	<i>megvonási reakciók* (leggyakrabban szorongás, álmatlanság, hányinger, fájdalmak, verejtékezés), [...]</i>

- Leírás a nemkívánatos reakciók táblázatában:

Leírás a nemkívánatos reakciók táblázatában:

***A rövid és hosszú távú gabapentin-kezelés leállítása után megvonási tüneteket figyeltek meg. Megvonási tünetek a kezelés leállítása után röviddel, általában 48 órán belül jelentkezhetnek. A leggyakrabban jelentett tünetek a következők: szorongás, álmatlanság, hányinger, fájdalmak, verejtékezés, remegés, fejfájás, depresszió, szokatlan érzet, szédülés és rossz közérzet (lásd 4.4 pont). A megvonási tünetek gabapentin-kezelés leállítását követő előfordulása gyógyszerfüggőséget jelezhet (lásd 4.8 pont). A beteget a kezelés kezdetén tájékoztatni kell erről. Ha le kell állítani a gabapentin-kezelést, akkor ajánlott ezt fokozatosan, legalább 1 héten át véghez vinni, a javallattól függetlenül (lásd 4.2 pont).**

- 4.4. pont:

Gyógyszerkiütés eosinophiliával és systemás panaszokkal (DRESS)

Súlyos, életveszélyes, systemás túlérzékenységi reakciók, pl. gyógyszerkiütés eosinophiliával és systemás panaszokkal (DRESS) előfordulásáról számoltak be gabapentin tartalmú antiepileptikumokat szedő betegek esetében (lásd 4.8 pont).

Fontos megjegyezni, hogy a túlérzékenység korai megnyilvánulásai, pl. a láz és a lymphadenopathia akkor is jelen lehet, ha a kiütés jelenléte nem egyértelmű. Ha jelen vannak ilyen jelek vagy tünetek, a beteget azonnal ki kell értékelní. Ha a jelekre vagy tünetekre vonatkozóan nem lehet alternatív etiológiát megállapítani, le kell állítani a gabapentin-kezelést.

Súlyos nemkívánatos bőrreakciók (SCARs)

A gabapentin-kezeléssel összefüggésben súlyos nemkívánatos bőrreakciók (SCARs), többek között Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) előfordulásáról számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálosak lehetnek. A gyógyszerrendeléskor a betegeket tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, és szoros monitorozás alatt kell tartani őket a bőrreakciókra vonatkozóan. Ha ilyen reakciókra utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a gabapentin-kezelést azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell fontolóra venni (ha szükséges).

Ha a betegnél súlyos reakció, pl. SJS, TEN vagy DRESS alakult ki a gabapentin alkalmazása kapcsán, a betegnél soha nem kezdhető újra a gabapentin-kezelés.

- 4.8. pont

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriában, jelzettnek megfelelő, módosított sorrendben:

„Nem ismert” gyakoriság: Stevens–Johnson-szindróma, **toxicus epidermalis necrolysis**, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (lásd 4.4 pont), erythema multiforme, angiödéma, alopecia

Betegtájékoztató

- 2. pont:

Terhesség

[...]

Terhesség alatti alkalmazás esetén a gabapentin megvonási tünetekhez vezethet újszülötteknél. Ez a kockázat még nagyobb lehet, ha a gabapentint opioid fájdalomcsillapítókkal (súlyos fájdalom enyhítésére szolgáló gyógyszerekkel) együtt alkalmazzák.

- 2. pont:

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A <Készítmény neve> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- [...]

- A gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha valaha visszaélt olyan szerekkel, vagy valaha függővé vált olyan szerektől, mint az alkohol, a vénköteles gyógyszerek vagy a tiltott kábítószeres; ez azt jelentheti, hogy az Ön esetében nagyobb lehet annak a kockázata, hogy függővé válik a <Készítmény neve> -tól/től.

[...]

Függőség

Előfordulhat, hogy függőség alakul ki a(z) <Készítmény neve> alkalmazása során (késztetés a készítmény folyamatos szedésére). Ilyen esetben elvonási tünetei alakulhatnak ki, amikor abbahagyja a(z) <Készítmény neve> szedését (lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a(z) <Készítmény neve>-et?”, valamint „Ha idő előtt abbahagyja a(z) <Készítmény neve> alkalmazását”). Ha aggályai vannak, hogy a(z) <Készítmény neve> alkalmazása kapcsán függőség alakulhat ki Önnél, fontos, hogy ezt megbeszélje kezelőorvosával.

Ha a következő jelek bármelyikét észleli a(z) <Készítmény neve> alkalmazása során, az annak a jele lehet, hogy függőség alakult ki Önnél.

- Úgy érzi, a felíró orvos által javasoltnál hosszabb ideig kell alkalmaznia a készítményt.

- Úgy érzi, hogy az ajánlott adagnál nagyobb mennyiséget kell alkalmaznia.

- A felírtaktól eltérő okokból alkalmazza a készítményt.

- Többször sikertelenül próbálta a készítmény alkalmazását abbahagyni vagy kontroll alatt tartani.

- Amikor abbahagyja a készítmény alkalmazását, rosszul érzi magát, és a készítmény ismételt alkalmazása után jobban érzi magát.

Ha a fentiek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához, hogy megbeszéljék az Ön számára leginkább megfelelő kezelési megoldást, beleértve azt is, hogy mikor alkalmas a kezelés leállítása, és hogyan teheti meg ezt biztonságosan.

[...]

3. Hogyan kell szedni a(z) <Készítmény neve> készítményt?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. **Ne alkalmazzon többet a gyógyszerből, mint amennyit a kezelőorvosa előírt.**

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- **Függővé válás a(z) <Készítmény neve>-tól/től („gyógyszerfüggőség”)**
- 3. pont:

Ha idő előtt abbahagyja a(z) <Készítmény neve> alkalmazását

Ne hagyja abba a Neurontin alkalmazását anélkül, hogy a kezelőorvosa erre kérné. Ne hagyja abba hirtelen a(z) <Készítmény neve> alkalmazását. Ha szeretné abbahagyni a(z) <Készítmény neve> alkalmazását, előbb forduljon kezelőorvosához. Ő majd elmondja, hogyan teheti ezt meg. Ha a kezelést leállítják, akkor ezt fokozatosan, legalább 1 héten át kell véghez vinni. Ha hirtelen vagy a kezelőorvosa ezzel kapcsolatos utasítása előtt hagyja abba a Neurontin alkalmazását, a rohamok fokozott kockázata áll fenn. Rövid és hosszú távú <Készítmény neve>-kezelés leállítása után tudnia kell arról, hogy bizonyos mellékhatásokat, úgynevezett megvonási tüneteket tapasztalhat. Ezek a hatások a következők lehetnek: görcsroham, szorongás, alvási nehézség, hányinger, fájdalom, verejtékezés, remegés, fejfájás, depresszió, szokatlan érzet, szédülés és általános rossz közérzet. Ezek a hatások általában a(z) <Készítmény neve>-kezelés leállítását követő 48 órán belül jelentkeznek. Ha megvonási tüneteket tapasztal, forduljon kezelőorvosához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

PL 4. pont:

- 4. pont:

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- **Függővé válás a(z) <Készítmény neve>-tól/től („gyógyszerfüggőség”)**

Rövid és hosszú távú <Készítmény neve>-kezelés leállítása után tudnia kell arról, hogy bizonyos mellékhatásokat, úgynevezett megvonási tüneteket tapasztalhat (lásd „Ha idő előtt abbahagyja a(z) <Készítmény neve> alkalmazását”).

- 2. pont

Néhány Neurontin-t szedő betegnél allergiás reakció vagy potenciálisan súlyos bőrreakció jelentkezik, amely kezelés nélkül súlyosabb problémákká válhat. Ismernie kell a tüneteket, amelyekre oda kell figyelnie, amíg a(z) <Készítmény neve> készítményt szedi.

A gabapentinnel összefüggésben súlyos bőrkiütések, többek között Stevens–Johnson-szindróma, úgynevezett toxikus epidermális nekrolízis, valamint eozinofiliával és szisztemás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) előfordulásáról számoltak be. Hagyja abba a gabapentin

alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezekkel a 4. pontban leírt, súlyos bőrreakcióval kapcsolatos tünetek bármelyikét észleli.

Első bekezdésként hozzá kell adni a következő szövegezést a PL 4. ponthoz, az alábbi címmel:

- 4. pont

Hagyja abba a(z) <Készítmény neve> alkalmazást, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- **vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös foltok a törzsön, a közepükön gyakran hólyaggal, bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek kifelévesedése. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz vagy influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).**
- **Testszerte jelentkező kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi tünetcsoport).**

A(z) <Készítmény neve> forgalomba hozatala után a következő mellékhatásokról számoltak be:

- ~~Mellékhatások csoportja, amely a következőket foglalhatja magában: lymphadenopathia (izolált, kis méretű, kiemelkedő csomók a bőr alatt), láz, kiütés, valamint májgyulladás együttes előfordulása~~

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. október CMDh megbeszélés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022.11.27.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023.01.26.