

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal gabapentin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli, inklużi rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq u analiżi tal-letteratura, hemm biżżejjed evidenza ta' relazzjoni kawżali bejn l-esponiment għal gabapentin fl-utru u l-okkorrenza ta' sindrome tat-twaqqif tas-sustanza fit-trabi tat-twelid. Barra minn hekk, l-esponiment fl-istess hin għal gabapentin u għal opjojdi fl-utru jista' jżid ir-riskju ta' sindrome tat-twaqqif tas-sustanza fit-trabi tat-twelid. Il-PRAC għalhekk jipproponi li tiġi aġġornata l-informazzjoni tal-prodott.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli, inklużi rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq, jistgħu jsejtnu wkoll abbuż u dipendenza fuq gabapentin f'pazjenti mingħajr storja ta' disturb ta' użu ta' sustanzi u fil-kuntest ta' dozi terapewtiċi ta' gabapentin. Għalhekk huwa meqjus neċessarju li tissaħħaħ it-twissija dwar l-abbuż u d-dipendenza. L-aġġornament propost għall-informazzjoni għal gabapentin huwa konsistenti mal-aġġornamenti preċedenti għall-PI ta' pregabalin f'dan ir-rigward (jekk jogħġbok irreferi għal EMEA/H/C/000546/LEG/057 u EMEA/H/C/003880/LEG/009).

It-twaqqif ta' gabapentinojdi ġie deskritt bħala simili għal dak tat-twaqqif tal-benzodiazepines u tal-alkoħol fil-letteratura riċenti. Il-gabapentinojdi jistgħu jwasslu għal dipendenza fiżika sostanzjali (tolleranza u twaqqif) u sinjali ta' dipendenza psikoloġika jiġifieri xenqa, telf ta' kontroll tal-użu, imġiba fejn wiehed ifittex il-medicina - li kollok jirrapprezentaw karatteristiċi ewlenin tad-dipendenza (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Minn rieżami ta' 161 każ f'pazjenti mingħajr storja ta' disturb psikjatriku jew ta' użu ta' sustanzi, l-MAH Pfizer ikkonkluda li sintomi ta' twaqqif tas-sustanza ġew irrappurtati wara t-twaqqif ta' trattament għal żmien qasir u fit-tul.

Is-sintomi tat-twaqqif tas-sustanza jistgħu jindikaw dipendenza fuq il-medicina u huma ta' sinifikat kliniku. Madankollu, peress li bħalissa mhijiex inkluża twissija esplicita dwar il-possibbiltà ta' sintomi ta' twaqqif tas-sustanza f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC, il-PRAC huwa tal-fehma li t-tikkettar attwali mhuwiex biżżejjed u jipproponi li tiżdied l-informazzjoni f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC, f'konformità mal-informazzjoni tal-prodott ta' pregabalin, inklużi s-sintomi tat-twaqqif tas-sustanza addizzjonali li kienu deskritti fil-letteratura u f'rapporti ta' każijiet spontanji.

Kien hemm rapporti ta' nekroliżi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) fil-letteratura u fil-bażi tad-*data* tas-sigurtà tal-MAH li għalihom ma jistax jiġi eskluż rwol kontributorju ta' gabapentin. Is-Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson Syndrome*) huwa elenkat bħala ADR bi frekwenza mhux magħrufa fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom gabapentin. Fl-espressjoni tagħhom, is-sindrome ta' Stevens-Johnson u n-nekroliżi epidermali tossika jirrapprezentaw entità klinika fejn waħda faċilment titranzizzjona fl-oħra; il-mekkanizmu patofizjoloġiku u l-karatteristiċi kliniċi huma l-istess, iżda t-TEN tinvolvi erja akbar tas-superfiċje tal-ġisem (> 30 %). Mill-perspettiva klinika, mhuwiex meqjus raġonevoli li ssir distinzjoni ċara bejn SJS u TEN, peress li tista' ssejtnu tranzizzjoni għal TEN matul il-kors. Każ ta' koinċidenza bejn SJS u TEN ġie rrapportat ukoll għal gabapentin. Għalhekk, il-PRAC huwa tal-fehma li r-riskju ta' SJS/TEN għandu jkun ittikettat b'mod adegwat fl-informazzjoni tal-prodott u għandu jingiebu f'konformità mal-informazzjoni tal-prodott li ġiet aġġornata riċentement (il-proċedura tas-sinjali) tal-gabapentinojdi pregabalin.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal gabapentin, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom gabapentin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom gabapentin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li ghandhom ikunu inkluzi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott (test gdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

...

Ġie rrapportat sindrome tat-twaqqif tas-sustanza fit-trabi tat-twelid esposti għal gabapentin fl-utru. L-esponiment fl-istess hin għal gabapentin u għal opjojdi waqt it-tqala jista' jżid ir-riskju ta' sindrome tat-twaqqif tas-sustanza fit-trabi tat-twelid. It-trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

- Sezzjoni 4.4:

Użu hażin, Potenzjal ta' aAbbuż u dipendenza

Gabapentin jista' jikkawża dipendenza fuq il-mediċina, li tista' ssehh b'dozi terapewtiċi. Ġew irrappurtati każijiet ta' abbuż u użu hażin. Pazjenti bi storja ta' abbuż minn sustanzi jistgħu jkunu f'riskju oghla għal użu hażin ta', abbuż minn u dipendenza fuq gabapentin, u gabapentin għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti. Qabel ma jiġi preskritt gabapentin, ir-riskju tal-pazjent ta' użu hażin, abbuż jew dipendenza għandu jiġi evalwat bir-reqqa.

Pazjenti ttrattati b'gabapentin għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' użu hażin ta', abbuż minn jew dipendenza fuq gabapentin, bhall-iżvilupp tat-tolleranza, iż-żieda fid-doża u mgħiba fejn wiehed ifittex il-mediċina.

Ġew irrappurtati każijiet ta' abbuż u dipendenza fil-bażi tad *data* ta' wara t-tqeghid fis-suq. Evalwa bir-reqqa lill-pazjenti għal storja ta' abbuż minn mediċini u osservahom għal sinjali possibbli ta' abbuż minn gabapentin eż. mgħiba fejn wiehed ifittex il-mediċina, żieda fid-doża, iżvilupp tat-tolleranza.

- Sezzjoni 4.8:

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taht l-SOC Disturbi psikjatriċi bi frekwenza mhux magħrufa: **Dipendenza fuq il-mediċina**

- Sezzjoni 4.4 taht is-subsezzjoni "Abbuż u dipendenza"

Sintomi ta' twaqqif tas-sustanza

Wara t-twaqqif ta' trattament għal żmien qasir u fit-tul b'gabapentin, ġew osservati sintomi ta' twaqqif tas-sustanza. Is-sintomi tat-twaqqif tas-sustanza jistgħu jsehhu ftit wara t-twaqqif, normalment fi żmien 48 siegħa. Is-sintomi rrapportati l-aktar frekwenti jinkludu ansjetà, insomnija, dardir, uġiġh, hruġ ta' għaraq, roghda, uġiġh ta' ras, depressjoni, sensazzjoni anoramli, sturdament, u telqa. L-okkorrenza ta' sintomi ta' twaqqif tas-sustanza wara t-twaqqif ta' gabapentin tista' tindika dipendenza fuq il-mediċina (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjent għandu jiġi avżat dwar dan fil-bidu tat-trattament. Jekk gabapentin għandu jitwaqqaf, huwa rrakkomandat li dan isir gradwalment fuq perjodu minimu ta' ġimgħa indipendentement mill-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

- Sezzjoni 4.8

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	għeja, deni
Komuni	edema periferali, mixxa anormali, astenja, uġiġh, telqa, sindrome tal-influwenza
Mhux komuni	edema ġeneralizzata
Mhux magħruf	<i>reazzjonijiet ta' twaqqif tas-sustanza* (l-aktar ansjetà, insomnja, dardir, uġiġh, ħruġ ta' għaraq), [...]</i>

- Deskrizzjoni taht it-tabella tal-ADR:

Deskrizzjoni taht it-tabella tal-ADR:

***Wara t-twaqqif ta' trattament għal żmien qasir u fit-tul b'gabapentin, ġew osservati sintomi ta' twaqqif tas-sustanza. Is-sintomi tat-twaqqif tas-sustanza jistgħu jsehhu ftit wara t-twaqqif, normalment fi żmien 48 siegħa. Is-sintomi rrapportati l-aktar frekwenti jinkludu ansjetà, insomnja, dardir, uġiġh, ħruġ ta' għaraq, roġħda, uġiġh ta' ras, depressjoni, sensazzjoni anoramli, sturdament, u telqa (ara sezzjoni 4.4). L-okkorrenza ta' sintomi ta' twaqqif tas-sustanza wara t-twaqqif ta' gabapentin tista' tindika dipendenza fuq il-medicina (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjent għandu jiġi avżat dwar dan fil-bidu tat-trattament. Jekk gabapentin għandu jitwaqqaf, huwa rakkomandat li dan isir gradwalment fuq perjodu minimu ta' ġimgha indipendentement mill-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.2).**

- Sezzjoni 4.4:

Raxx għall-Medicina b'Ezinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemika severi u ta' theddida għall-hajja bħal Raxx għall-Medicina b'Ezinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu medicini kontra l-epilessija inkluż gabapentin (ara sezzjoni 4.8).

Huwa importanti li jiġi nnotat li manifestazzjonijiet bikrija ta' sensitività eċċessiva, bħal deni jew limfadenopatija, jistgħu jkunu preżenti anki jekk ir-raxx ma jkunx evidenti. Jekk ikun hemm tali sinjali jew sintomi, il-pazjent għandu jiġi evalwat minnufih. Gabapentin għandu jitwaqqaf jekk ma tkunx tista' tiġi stabbilita etjoloġija alternattiva għas sinjali jew is-sintomi.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs)

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson syndrome (SJS, *Stevens-Johnson Syndrome*), nekrolizi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) u Raxx għall-medicina b'ezinofilja u sintomi sistemici (DRESS, *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja jew fatali, ġew irrappurtati b'rabta mat-trattament b'gabapentin. Fil-hin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avżati x'inhuma s-sinjali u s-sintomi u jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, gabapentin għandu jitwaqqaf minnufih u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv (kif xieraq).

Jekk il-pazjent żviluppa reazzjoni serja bħal SJS, TEN jew DRESS bl-użu ta' gabapentin, it-trattament b'gabapentin fl-ebda mument m'għandu jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizdied taht l-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda fl-ordni modifikata kif indikat:

Frekwenza "mhux magħrufa": Sindrome ta' Stevens-Johnson, **nekrolizi epidermali tossika**,

raxx għall-mediċina b' eżinofilja u sintomi sistemici (ara sezzjoni 4.4), eritema multiforme, anġjoedema, alopeċja

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2:

Tqala

[...]

Jekk jintuża waqt it-tqala, gabapentin jista' jwassal għal sintomi ta' twaqqif tas-sustanza fit-trabi tat-twelid. Dan ir-riskju jista' jiddied meta gabapentin jittiehed flimkien ma' analġeżiċi opjojdi (mediċini għat-trattament ta' wġigh sever).

- Sezzjoni 2:

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu <isem il-prodott>

- [...]

- Qabel tieħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek jekk qatt abbużajt minn jew kont dipendenti fuq l-alkoħol, mediċini bir-riċetta jew drogi illegali; dan jista' jfisser li għandek riskju akbar li ssir dipendenti fuq <isem il-prodott>.

[...]

Dipendenza

Xi nies jistgħu jsiru dipendenti fuq <isem il-prodott> (htieġa li jibqgħu jiehdu l-mediċina). Jista' jkollhom effetti tat-twaqqif tas-sustanza meta jieqfu jużaw <isem il-prodott> (ara sezzjoni 3, "Kif għandek tieħu <isem il-prodott>" u "Jekk tieqaf tieħu <isem il-prodott>"). Jekk inti mħasseb li tista' ssir dipendenti fuq <isem il-prodott>, huwa importanti li tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

Jekk tinnota xi wiehed mis-sinjali li ġejjin waqt li tkun qed tieħu <isem il-prodott>, jista' jkun sinjal li inti sirt dipendenti.

- Thoss il-htieġa li tieħu l-mediċina għal aktar żmien milli rakkomandat mill-preskrivent tiegħek

- Thoss il-htieġa li tieħu iżjed mid-doża rakkomandata

- Qed tuża l-mediċina għal raġunijiet ohra għajr dawk preskritti

- Ripetutament ippruvajt taqta' jew tikkontrolla l-użu tal-mediċina u ma rnexxilekx

- Meta tieqaf tieħu l-mediċina thossok ma tiflahx, u thossok ahjar ladarba terġa' tieħu l-mediċina

Jekk tinnota xi wahda minn dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti l-ahjar mod ta' trattament għalik, inkluż meta jkun xieraq li tieqaf u kif għandek tagħmel dan mingħajr periklu.

[...]

3. Kif għandek tieħu <isem il-prodott>

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. **Tiħux aktar mediċina milli għandek preskritta.**

4. Effetti sekundarji possibbli

Mhux maghruf: ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli

- Issir dipendenti fuq <isem il-prodott> (“dipendenza fuq il-medicina”)
- Sezzjoni 3:

Jekk tiegaf tiehu <isem il-prodott>

~~Tiqafx tiehu Neurontin sakemm it tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan.~~ **Tiqafx tiehu <isem il-prodott> f'daqqa. Jekk trid tiegaf tiehu <isem il-prodott>, l-ewwel iddiskuti dan mat-tabib tieghek. Dan jghidlek kif ghandek taghmel dan.** Jekk it-trattament tieghek jitwaqqaf, dan ghandu jsir gradwalment fuq perjodu minimu ta' gimgha. ~~Jekk tiegaf tiehu Neurontin f'daqqa jew qabel ma jghidlek it tabib tieghek, ikun hemm riskju akbar ta' accessjonijiet.~~ **Wara li twaqqaf trattament ghal zmien qasir jew fit-tul b'<isem il-prodott>, ghandek tkun taf li tista' tesperjenza certi effetti sekundarji, imsejha effetti ta' twaqqif tas-sustanza. Dawn l-effetti jistghu jinkludu accessjonijiet, ansjeta, diffikulta' biex torqod, thossok ma tiflahx (dardir), ugigh, hruq ta' gharaq, roghda, ugigh ta' ras, depressjoni, thossok anormali, sturdament, u thossok ma tiflahx b'mod generali. Dawn l-effetti generalment isehhu fi zmien 48 siegha wara li jitwaqqaf <isem il-prodott>. Jekk tesperjenza effetti ta' twaqqif tal-medicina, ghandek tikkuntattja lit-tabib tieghek.**

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

PL sezzjoni 4:

- Sezzjoni 4:

4. Effetti sekundarji possibbli

Mhux maghruf: ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli

- issir dipendenti fuq <isem il-prodott> (“dipendenza fuq il-medicina”)

Wara li twaqqaf trattament ghal zmien qasir jew fit-tul b'<isem il-prodott>, ghandek tkun taf li tista' tesperjenza certi effetti sekundarji, imsejha effetti ta' twaqqif tas-sustanza (ara “Jekk tiegaf tiehu <isem il-prodott>).

- Sezzjoni 2

~~Numru zghir ta' nies li jiehdu Neurontin ikollhom reazzjoni allergika jew reazzjoni tal-gilda potenzjalment serja, li tista' tiżviluppa fi problemi aktar serji jekk ma tigix ittrattata. Ghandek tkun taf is-sintomi li ghandek toqghod attent ghalihom meta tkun qed tiehu <isem il-prodott>.~~

Ġew irrappurtati raxxijiet serji tal-gilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika u reazzjoni għall-medicina b'eżinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) b'rabta ma' gabapentin. Iqaf uża gabapentin u ikseb attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-gilda deskritti f'sezzjoni 4.

Il-kliem li ġej ghandu jizdied bhala l-ewwel paragrafu ta' sezzjoni 4 tal-PL, taht l-intestatura li ġejja:

- Sezzjoni 4

Ieqaf uża <isem il-prodott> u ikseb attenzjoni medika immedjatement jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- **irqajja' homor mhux imqabbżin, qishom mira jew tonđi fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, spiss bi nfatet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-halq, fil-gerżuma, fl-imnieher, fil-partijiet ġenitali u fl-ghajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistghu jkunu ppreċeduti minn deni u sintomi li jixbhu lil dawk tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika).**
- **Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja u noduli limfatiċi mkabbrin (is-sindrome DRESS jew sindrome ta' sensittività eċċessiva għall-mediċina).**

Wara t-tqegħid fis-suq ta' <isem il-prodott> ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Grupp ta' effetti sekondarji li jistghu jinkludu noduli limfatiċi minfuħin (boċċi żgħar iżolati mqabbżin taħt il-ġilda), deni, raxx, u infjammazzjoni tal-fwied li jsehhu flimkien

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru / 2022
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	27/11/2022
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	26/01/2023