

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji gabapentyny, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych, w tym zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu oraz przeglądu piśmiennictwa, stwierdza się, że dowody na związek przyczynowy pomiędzy narażeniem *in-utero* na działanie gabapentyny a wystąpieniem noworodkowego zespołu odstawienia są wystarczające. Ponadto narażenie *in-utero* na działanie gabapentyny i opioidów może zwiększyć ryzyko noworodkowego zespołu odstawienia. W związku z tym komitet PRAC proponuje aktualizację druków informacyjnych.

W świetle dostępnych danych, w tym zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, nadużywanie i uzależnienie od gabapentyny może wystąpić również u pacjentów bez zaburzeń na tle nadużywania substancji w wywiadzie oraz w kontekście terapeutycznych dawek gabapentyny. Dlatego uważa się za konieczne wzmocnienie ostrzeżenia o nadużywaniu i uzależnieniu. Proponowana aktualizacja druków informacyjnych dotyczących gabapentyny jest zgodna z poprzednimi aktualizacjami Ulotki dla pacjenta produktów zawierających pregabalinę w tym zakresie (patrz EMEA/H/C/000546/LEG/057 i EMEA/H/C/003880/LEG/009).

W najnowszym piśmiennictwie objawy odstawienia gabapentynoidów opisywano jako podobne do występujących po odstawieniu benzodiazepin i alkoholu. Przyjmowanie gabapentynoidów może prowadzić do znacznego uzależnienia fizycznego (tolerancja i odstawienie) oraz objawów uzależnienia psychicznego, tj. głodu, utraty kontroli nad stosowaniem, zachowań związanych z poszukiwaniem środków uzależniających – wszystkie te objawy stanowią podstawowe cechy uzależnienia (Evoy i in. 2021, Bonnet i in. 2022). Po dokonaniu przeglądu 161 przypadków u pacjentów bez zaburzeń psychicznych lub związanych z nadużywaniem substancji w wywiadzie, podmiot odpowiedzialny Pfizer stwierdził, że zgłaszano objawy odstawienia po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia.

Objawy odstawienia mogą świadczyć o uzależnieniu od leku i mają znaczenie kliniczne. Jednakże z uwagi na brak wyraźnego ostrzeżenia o możliwych objawach odstawienia w punkcie 4.4 ChPL, komitet PRAC jest zdania, że aktualne oznakowanie jest niewystarczające i proponuje dodanie informacji do punktów 4.4 i 4.8 ChPL, zgodnie z drukami informacyjnymi dotyczącymi pregabaliny, obejmujących dodatkowe objawy odstawienia, które zostały opisane w piśmiennictwie i spontanicznych zgłoszeniach przypadków.

W piśmiennictwie i bazie danych podmiotu odpowiedzialnego dotyczących bezpieczeństwa pojawiły się doniesienia o toksycznym martwiczym oddzieleniu się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), w których nie można wykluczyć udziału gabapentyny. W drukach informacyjnych dotyczących produktów zawierających gabapentynę wymienia się zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Steven-Johnson syndrome) jako działanie niepożądane o częstości występowania określanej jako częstość nieznana. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka stanowią jednostkę kliniczną z płynnymi przejściami w ich ekspresji; mechanizm patofizjologiczny i cechy kliniczne są takie same, ale TEN obejmuje większą powierzchnię ciała (> 30%). Z klinicznego punktu widzenia jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy SJS a TEN nie uważa się za uzasadnione, ponieważ w trakcie przebiegu SJS może nastąpić przejście do TEN. Nakładania się objawów SJS i TEN zgłoszono również w przypadku gabapentyny. W związku z powyższym komitet PRAC uznał, że ryzyko wystąpienia SJS (TEN) należy odpowiednio zaznaczyć w drukach informacyjnych oraz dostosować do niedawno zaktualizowanych druków informacyjnych (procedura sygnalizacyjna) produktów zawierających gabapentynoid pregabalinę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących gabapentyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną gabapentynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające gabapentynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

...

U noworodków narażonych *in utero* na działanie gabapentyny notowano noworodkowy zespół odstawienia. Narażenie na gabapentynę i opioidy w okresie ciąży może zwiększyć ryzyko noworodkowego zespołu odstawienia. Noworodki należy uważnie monitorować.

- Punkt 4.4

Niewłaściwe stosowanie, Nadużywanie i uzależnienie

Gabapentyna może powodować uzależnienie od leku, mogące wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych. Notowano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono nadużywanie substancji, może występować większe ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania i uzależnienia od gabapentyny, dlatego u tych pacjentów gabapentynę należy stosować z ostrożnością. Przed przepisaniem gabapentyny należy dokładnie ocenić u pacjenta ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Należy kontrolować, czy u pacjentów leczonych gabapentyną nie występują objawy niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od gabapentyny, takie jak rozwój tolerancji, eskalacja dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środków uzależniających. Przypadki nadużywania gabapentyny i uzależnienia od gabapentyny zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy dokładnie przeanalizować dane z wywiadu dotyczące nadużywania przez pacjenta produktów leczniczych i obserwować go pod kątem ewentualnych objawów nadużywania gabapentyny, tj. poszukiwania środka uzależniającego, zwiększenia dawki, rozwoju tolerancji.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania określaną jako częstość nieznana: **uzależnienie od leku**

- Punkt 4.4 w podpunkcie „Nadużywanie i uzależnienie”

Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej występujących objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie nienormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie. Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może świadczyć o uzależnieniu od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, zaleca się, aby odbywało się to stopniowo przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazań (patrz punkt 4.2).

- Punkt 4.8

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Niezbyt często	obrzęki uogólnione
Częstość nieznana	<i>objawy odstawienia* (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), [...]</i>

- Opis pod tabelą z działaniami niepożądanymi

Opis pod tabelą z działaniami niepożądanymi

***Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej występujących objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie nienormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może świadczyć uzależnieniu od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, zaleca się, aby odbywało się to stopniowo przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazań (patrz punkt 4.2).**

- Punkt 4.4

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, w tym gabapentynę, zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu, układowe reakcje nadwrażliwości, takie jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.8).

Należy podkreślić, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych, mogą występować nawet przy braku widocznej wysypki. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast zbadać pacjenta. Jeśli nie uda się ustalić innej etiologii tych objawów, należy przerwać podawanie gabapentyny.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

Podczas leczenia gabapentyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz polekowa wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania leku pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji oraz ściśle kontrolować, czy nie występują u niego reakcje skórne. Jeśli pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o występowaniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić gabapentynę i rozważyć alternatywne leczenie (odpowiednio dobrane).

Jeśli u pacjenta wystąpiły ciężkie działania niepożądane, takie jak SJS, TEN lub DRESS, związane ze stosowaniem gabapentyny, nigdy nie należy ponownie u tego pacjenta wdrażać leczenia gabapentyną.

- **Punkt 4.8**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów w zmodyfikowanej kolejności, zgodnie ze wskazaniami:

Częstość występowania „częstość nieznana”: zespół Stevensa-Johnsona, **toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka**, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4), rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, łysienie

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2:

Ciąża

[...]

Stosowanie gabapentyny w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia u noworodków. Ryzyko to może się zwiększać, gdy gabapentynę przyjmuje się razem z opioidowymi lekami przeciwbólowymi (lekami stosowanymi w leczeniu silnego bólu).

- Punkt 2:

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <nazwa własna> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- [...]

- **przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od alkoholu, leków na receptę lub nielegalnych środków uzależniających; może to oznaczać, że ryzyko uzależnienia się od leku <nazwa własna> jest większe.**

[...]

Uzależnienie

U niektórych osób może rozwinąć się uzależnienie od leku <nazwa własna> (konieczność ciągłego przyjmowania leku). Po zaprzestaniu stosowania leku <nazwa własna> mogą wystąpić u nich objawy odstawienia (patrz punkt 3, „Jak przyjmować lek <nazwa własna>“ oraz „Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>“). Jeśli pacjent ma obawy, że może się uzależnić od leku <nazwa własna>, ważne jest skonsultowanie się z lekarzem.

Jeśli podczas przyjmowania leku <nazwa własna> pacjent zauważy którąkolwiek z poniższych oznak, może to świadczyć o rozwoju uzależnienia.

- **Czuje, że musi przyjmować lek dłużej niż zalecił to lekarz prowadzący**

- **Czuje, że musi przyjmować dawkę większą niż przepisana**

- **Stosuje lek w celach innych niż przepisano**

- **Poczynił wielokrotne, nieudane próby odstawienia lub kontroli nad stosowaniem leku**

- **Po zaprzestaniu przyjmowania leku czuje się źle, a po ponownym przyjęciu leku czuje się lepiej**

Jeśli pacjent zauważy którekolwiek z powyższych zachowań, powinien porozmawiać z lekarzem, aby omówić najlepszą dla siebie drogę leczenia, w tym określenie, kiedy właściwe będzie przerwanie stosowania leku i jak zrobić to bezpiecznie.

[...]

3. Jak stosować lek <nazwa własna>

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. **Nie należy przyjmować więcej leku niż przepisano.**

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- **Rozwój uzależnienia od leku <nazwa własna> („uzależnienie od leku“)**
- Punkt 3:

Przerwanie stosowania leku <nazwa własna>

Nie należy przerywać stosowania leku Neurontin, chyba że lekarz zaleci inaczej. Nie należy nagle przerywać przyjmowania leku <nazwa własna>. Jeśli pacjent chce przerwać przyjmowanie leku <nazwa własna>, powinien najpierw omówić to z lekarzem. Poinformuje on pacjenta, jak należy to zrobić. Odstawienie leku należy przeprowadzać stopniowo, przez okres minimum 1 tygodnia. **Jeśli stosowanie leku Neurontin zostanie przerwane nagle lub zanim zaleci to lekarz, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego. Po przerwaniu krótkotrwałego lub długotrwałego leczenia lekiem <nazwa własna> należy mieć świadomość, że mogą wystąpić pewne działania niepożądane, tzw. objawy odstawienia. Objawy te mogą obejmować drgawki, niepokój, trudności z zasypianiem, mdłości (nudności), ból, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresję, uczucie nienormalności, zawroty głowy i ogólnie złe samopoczucie. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu 48 godzin po przerwaniu przyjmowania leku <nazwa własna>. Jeśli wystąpią objawy odstawienia, należy skontaktować się z lekarzem.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ulotka dla pacjenta, punkt 4

- Punkt 4

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- rozwój uzależnienia od leku <nazwa własna> („uzależnienie od leku“)

Po przerwaniu krótkotrwałego lub długotrwałego leczenia <nazwa własna> należy mieć świadomość, że mogą wystąpić pewne działania niepożądane, tzw. objawy odstawienia (patrz „Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>“).

- Punkt 2

U niewielkiej liczby osób przyjmujących lek Neurontin mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje skórne, w tym ciężkie, które mogą prowadzić do poważnych komplikacji przy braku leczenia. Podczas przyjmowania leku Neurontin pacjent powinien znać te objawy i uważnie obserwować się pod kątem ich wystąpienia.

W związku ze stosowaniem gabapentyny występowały ciężkie wysypki skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych

z ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4, należy przerwać stosowanie gabapentyny i natychmiast zwrócić się do lekarza.

Do punktu 4 Ulotki dla pacjenta, pod poniższym nagłówkiem, jako pierwszy akapit należy dodać następujące sformułowanie:

- Punkt 4

Ze względu na możliwe poważne konsekwencje zdrowotne, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli po przyjęciu leku wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- **czerwonawe, nieuniesione tarczowate lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).**
- **rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).**

Po wprowadzeniu leku <nazwa własna> do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

- ~~Zespół działań niepożądanych, który może obejmować powiększenie węzłów chłonnych (izolowane, małe, powiększone guzy pod skórą), gorączkę, wysypkę oraz zapalenie wątroby występujące jednocześnie~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	27.11.2022
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	26.01.2023