

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para gabapentina, as conclusões científicas são as seguintes:

Atendendo aos dados disponíveis, incluindo os relatórios pós-comercialização e a revisão da literatura, há evidências suficientes de uma relação causal entre a exposição *in utero* à gabapentina e a ocorrência de síndrome de privação neonatal. Além disso, a exposição concomitante *in utero* à gabapentina e aos opioides pode aumentar o risco de síndrome de privação neonatal. Por conseguinte, o PRAC propõe a atualização da informação do medicamento.

Atendendo aos dados disponíveis, incluindo os relatórios pós-comercialização, o abuso e a dependência de gabapentina também pode ocorrer em doentes sem antecedentes de problemas de uso de substâncias e no contexto de doses terapêuticas de gabapentina. Por conseguinte, considera-se necessário reforçar a advertência sobre o abuso e a dependência. A atualização proposta à informação para gabapentina é consistente com as atualizações anteriores da informação do medicamento para pregabalina a este respeito (consulte EMEA/H/C/000546/LEG/057 e EMEA/H/C/003880/LEG/009).

A privação de gabapentinóides foi descrita como semelhante à privação de benzodiazepinas e álcool na literatura recente. Os gabapentinóides podem causar uma substancial dependência física (tolerância e privação) e sinais de dependência psicológica, ou seja, ânsia de consumo, perda de controlo do uso, procura compulsiva de drogas – todas representativas das características fundamentais da dependência (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Após a revisão de 161 casos em doentes sem antecedentes de distúrbios psiquiátricos ou problemas de uso de substâncias, o titular da AIM Pfizer concluiu que foram notificados sintomas de privação após a descontinuação do tratamento a curto e a longo prazos.

Os sintomas de privação podem ser indicativos de dependência do fármaco e têm significado clínico. No entanto, dado que uma advertência explícita sobre possíveis sintomas de privação não está atualmente incluída na secção 4.4 do RCM, o PRAC considera que a informação do medicamento atual é insuficiente e propõe acrescentar informação às secções 4.4 e 4.8 do RCM, de acordo com a informação do medicamento da pregabalina, incluindo os sintomas de privação adicionais que foram descritos na literatura e em relatos de casos espontâneos.

Foram notificados casos de necrólise epidérmica tóxica na literatura e na base de dados de segurança do titular da AIM, relativamente aos quais não se pode excluir um papel contributivo de gabapentina. A síndrome de Steven-Johnson está listada como uma RAM de frequência desconhecida na informação do medicamento de medicamentos que contêm gabapentina. A síndrome de Steven-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica representam uma entidade clínica com transições fluidas na sua expressão; o mecanismo fisiopatológico e as características clínicas são os mesmos, mas a NET envolve uma maior área de superfície corporal (> 30%). De um ponto de vista clínico, uma diferenciação clara entre a SJS e a NET não é considerada razoável, dado que pode ocorrer uma transição para a NET durante o decurso. Também foi notificado um caso de sobreposição de SJS-NET para a gabapentina. Por conseguinte, o PRAC considera que o risco de SJS/NET deve ser adequadamente indicado na informação do medicamento e deve ser alinhado com a informação do medicamento recentemente atualizada (procedimento de sinal) do gabapentinoide pregabalina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à gabapentina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) gabapentina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm gabapentina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

...

A síndrome de privação neonatal foi notificada em recém-nascidos expostos *in utero* à gabapentina. A exposição concomitante à gabapentina e aos opioides durante a gravidez pode aumentar o risco de síndrome de privação neonatal. Os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

- Secção 4.4:

Utilização incorreta, potencial de aAbuso e dependência

A gabapentina pode causar dependência do fármaco, a qual pode ocorrer em doses terapêuticas. Foram notificados casos de abuso e de utilização incorreta. Os doentes com antecedentes de abuso de substâncias podem estar em maior risco de utilização incorreta, abuso e dependência de gabapentina, e a gabapentina deve ser utilizada com precaução nesses doentes. Antes de prescrever gabapentina, deve-se avaliar cuidadosamente o risco do doente de utilização incorreta, abuso ou dependência.

Os doentes tratados com gabapentina devem ser monitorizados quanto a sintomas de utilização incorreta, abuso ou dependência da gabapentina, tais como o desenvolvimento de tolerância, aumento da dose e procura compulsiva de drogas.

Foram notificados casos de abuso e dependência na base de dados pós-comercialização. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados relativamente a história de abuso de substâncias e devem ser observados relativamente a possíveis sinais de abuso da gabapentina, por exemplo, comportamento de procura de substâncias, aumento da dose e desenvolvimento de tolerância.

- Secção 4.8:

Deve ser adicionada a reação adversa seguinte na classe de sistemas de órgãos Perturbações do foro psiquiátrico com uma frequência desconhecida: **Dependência do fármaco**

- Secção 4.4 abaixo da subsecção "Abuso e dependência"

Sintomas de privação

Após a descontinuação do tratamento a curto e a longo prazo com gabapentina, foram observados sintomas de privação. Os sintomas de privação podem ocorrer pouco tempo após a descontinuação, normalmente no prazo de 48 horas. Os sintomas mais frequentemente notificados incluem ansiedade, insónia, náuseas, dores, suores, tremores, cefaleias, depressão, sensação anormal, tonturas e mal-estar. A ocorrência de sintomas de privação após a descontinuação de gabapentina pode indicar dependência do fármaco (ver secção 4.8). O doente deve ser informado sobre esta questão no início do tratamento. Se for necessário descontinuar gabapentina, recomenda-se que tal seja efetuado gradualmente durante, pelo menos, 1 semana, independentemente da indicação (ver secção 4.2).

- Secção 4.8

Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, febre
Frequentes	edema periférico, alteração da marcha, astenia, dor, mal-estar, síndrome gripal
Pouco frequentes	edema generalizado
Frequência desconhecida	<i>reações de privação* (maioritariamente ansiedade, insónia, náuseas, dores, suores), [...]</i>

- Descrição sob a tabela RAM:

Descrição sob a tabela RAM:

***Após a descontinuação do tratamento a curto e a longo prazo com gabapentina, foram observados sintomas de privação. Os sintomas de privação podem ocorrer pouco tempo após a descontinuação, normalmente no prazo de 48 horas. Os sintomas mais frequentemente notificados incluem ansiedade, insónia, náuseas, dores, suores, tremores, cefaleias, depressão, sensação anormal, tonturas e mal-estar (ver secção 4.4). A ocorrência de sintomas de privação após a descontinuação de gabapentina pode indicar dependência do fármaco (ver secção 4.8). O doente deve ser informado sobre esta questão no início do tratamento. Se for necessário descontinuar gabapentina, recomenda-se que tal seja efetuado gradualmente durante, pelo menos, 1 semana, independentemente da indicação (ver secção 4.2).**

- Secção 4.4:

Erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foram notificados casos graves, potencialmente fatais, de reações de hipersensibilidade sistémica, nomeadamente erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, incluindo gabapentina (ver secção 4.8).

É importante ter em atenção que as manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes apesar da erupção cutânea não ser evidente. Se estes sinais ou sintomas existirem, o doente deve ser avaliado imediatamente. A gabapentina deve ser descontinuada caso não possa ser estabelecida uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas.

Reações cutâneas adversas graves (RCAG)

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem pôr a vida em risco ou ser fatais, em associação com o tratamento com gabapentina. Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a gabapentina deve ser imediatamente descontinuada e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave como SJS, NET ou DRESS com a utilização de gabapentina, o tratamento com gabapentina não deve ser reiniciado neste doente em momento algum.

- Secção 4.8

Deve ser adicionada a reação adversa seguinte na classe de sistemas de órgãos Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos na ordem modificada, conforme indicado:

Frequência "desconhecida": síndrome de Stevens-Johnson, **necrólise epidérmica tóxica**, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (ver secção 4.4), eritema multiforme, angioedema, alopecia

Folheto Informativo

- Secção 2:

Gravidez

[...]

Se utilizada durante a gravidez, a gabapentina pode causar sintomas de privação em lactentes recém-nascidos. Este risco pode aumentar quando a gabapentina é tomada juntamente com analgésicos opioides (medicamentos para o tratamento de dor grave).

- Secção 2:

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <nome do medicamento>

– [...]

– **Antes de tomar este medicamento, informe o seu médico se alguma vez abusou ou foi dependente de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais; pode significar que tem um risco maior de se tornar dependente de <nome do medicamento>.**

[...]

Dependência

Algumas pessoas podem tornar-se dependentes de <nome do medicamento> (uma necessidade de continuar a tomar o medicamento). Podem ter efeitos de privação quando param de utilizar <nome do medicamento> (ver secção 3, "Como tomar <nome do medicamento>" e "Se parar de tomar <nome do medicamento>"). Se tiver preocupações de que possa ficar dependente de <nome do medicamento>, é importante que consulte o seu médico.

Se notar algum dos seguintes sinais enquanto estiver a tomar <nome do medicamento>, pode ser um sinal de que se tornou dependente.

– **Sente que precisa de tomar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico**

– **Sente que precisa de tomar mais do que a dose recomendada**

– **Utiliza o medicamento por outros motivos que não o pelo qual foi receitado**

– **Fez repetidas tentativas e sem êxito de deixar ou de controlar a utilização do medicamento**

– **Quando para de tomar o medicamento, sente-se mal e sente-se melhor quando volta a tomar o medicamento**

Se notar algum destes sintomas, fale com o seu médico para discutir qual será a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é apropriado parar e como o fazer de forma segura.

[...]

3. Como tomar <nome do medicamento>

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. **Não tome mais medicamento do que o receitado.**

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- **Tornar-se dependente de <nome do medicamento> ("dependência do fármaco")**
- Secção 3:

Se parar de tomar <nome do medicamento>

~~Não pare de tomar Neurontin a não ser por indicação do seu médico. Não pare de tomar <nome do medicamento> subitamente. Se quiser parar de tomar <nome do medicamento>, discuta esta questão primeiro com o seu médico. Ele irá dizer-lhe o que fazer. Se o seu tratamento for suspenso, tal deverá ser feito gradualmente durante, pelo menos, 1 semana. Se parar de tomar Neurontin subitamente ou antes do seu médico lhe dizer, existe um risco acrescido de convulsões. Após interromper um tratamento a curto ou a longo prazo com <nome do medicamento>, é necessário saber que poderá ter determinados efeitos indesejáveis, os chamados efeitos de privação. Estes efeitos podem incluir convulsões, ansiedade, dificuldade em dormir, sensação de enjojo (náuseas), dor, suor, tremores, dores de cabeça, depressão, sensação anormal, tonturas e sentir um mal-estar geral habitual. Estes efeitos ocorrem geralmente no prazo de 48 horas após a suspensão de <nome do medicamento>. Se sentir efeitos de privação, deve contactar o seu médico.~~

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Secção 4 do FI:

- Secção 4:

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

– tornar-se dependente de <nome do medicamento> ("dependência de fármaco")

Após interromper um tratamento a curto ou a longo prazo com <nome do medicamento>, é necessário saber que poderá ter determinados efeitos indesejáveis, os chamados efeitos de privação (ver "Se parar de tomar <nome do medicamento>").

- Secção 2

~~Um pequeno número de pessoas a tomar Neurontin desenvolve uma reação alérgica ou uma reação na pele potencialmente grave, que podem resultar em problemas mais graves se não forem tratadas. É necessário que conheça os sintomas para que os possa identificar enquanto estiver a tomar <nome do medicamento>.~~

Foram notificadas erupções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com gabapentina. Pare de utilizar gabapentina e procure imediatamente aconselhamento médico se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4.

A seguinte redação deve ser adicionada como primeiro parágrafo à secção 4 do FI, sob o título abaixo:

- Secção 4

Pare de utilizar <nome do medicamento> e procure imediatamente aconselhamento médico se notar algum dos seguintes sintomas:

- **áreas de pele avermelhadas não inchadas, em forma de alvo ou circulares no tronco, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser antecedidas de febre e sintomas do tipo gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).**
- **Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos inchados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade ao medicamento).**

Após a comercialização de <nome do medicamento>, foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

- ~~Um grupo de efeitos indesejáveis que pode incluir gânglios linfáticos inchados (pequenos nódulos elevados isolados sob a pele), febre, erupção da pele e inflamação do fígado que ocorrem em simultâneo~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	27/11/2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	26/01/2023