

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru gabapentină, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile, inclusiv raportările ulterioare punerii pe piață și analiza literaturii de specialitate, există dovezi suficiente pentru o relație de cauzalitate între expunerea *in utero* la gabapentină și apariția sindromului de sevraj neonatal. Mai mult, expunerea concomitentă *in utero* la gabapentină și opioide poate crește riscul de sindrom de sevraj neonatal. Prin urmare, PRAC propune actualizarea informațiilor referitoare la medicament.

Având în vedere datele disponibile, inclusiv raportările ulterioare punerii pe piață, pot apărea, de asemenea, abuzul și dependența de gabapentină la pacienții cu antecedente de tulburări legate de consum de substanțe și în contextul dozelor terapeutice de gabapentină. Prin urmare, se consideră necesară reiterarea avertismentului privind abuzul și dependența. Actualizarea propusă a informațiilor pentru gabapentină corespunde cu actualizările anterioare aduse informațiilor referitoare la medicament pentru pregabalină în acest sens (a se consulta EMEA/H/C/000546/LEG/057 și EMEA/H/C/003880/LEG/009).

În literatura de specialitate recentă, sevrajul la întreruperea tratamentului cu gabapentinoide a fost descris ca fiind similar cu cel apărut la întreruperea tratamentului cu benzodiazepine și la întreruperea consumului de alcool. Gabapentinoidele pot duce la instalarea unei dependențe fizice substanțiale (toleranță și sevraj) și la semne de dependență psihologică, respectiv apetit de consum, pierderea controlului în utilizare, comportament de căutare a medicamentului - toate acestea reprezentând principalele caracteristici ale unei adicții (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Pe baza analizei a 161 de cazuri de pacienți fără antecedente de tulburări psihice sau de consum de substanțe, DAPP Pfizer a concluzionat că simptomele de sevraj au fost raportate după oprirea tratamentului de scurtă durată și a celui de lungă durată.

Simptomele de sevraj ar putea fi un indiciu al dependenței de medicamente și au o semnificație clinică. Cu toate acestea, dat fiind că pct. 4.4 al Rezumatului caracteristicilor produsului nu include o atenționare explicită cu privire la simptomele de sevraj, PRAC consideră că informațiile de etichetare actuale nu sunt suficiente și propune adăugarea informațiilor la pct. 4.4 și 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului, în acord cu informațiile referitoare la produs pentru pregabalină, incluzând simptomele de sevraj suplimentare care au fost descrise în literatura de specialitate și în raportările de caz spontane.

În literatura de specialitate și în baza de date de siguranță a DAPP au fost raportate cazuri de necroliză epidermică toxică pentru care nu poate fi exclus un rol contributiv al gabapentinei. Informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin gabapentină menționează sindromul Stevens-Johnson ca reacție adversă la medicament cu frecvență necunoscută. Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică reprezintă o entitate clinică care, în modul de manifestare, prezintă tranziții cursive; mecanismul patofiziologic și caracteristicile clinice sunt aceleași, dar NET afectează o suprafață corporală mai mare (> 30 %). Din punct de vedere clinic, o diferențiere clară între SSJ și NET nu este considerată rezonabilă, deoarece, în cursul evoluției, poate apărea o tranziție către NET. Pentru gabapentină a fost raportat și un caz de suprapunere SSJ-NET. Prin urmare, PRAC consideră că riscul de SSJ/NET trebuie menționat în mod adecvat în informațiile referitoare la produs și trebuie adus în acord cu informațiile referitoare la produs recent actualizate (procedură pe bază de semnalizare) ale medicamentului gabapentinoid pregabalină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru gabapentină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin gabapentină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin gabapentină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~țâiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

...

Sindromul de sevraj neonatal a fost raportat la nou-născuții expuși *in utero* la gabapentină. Expunerea concomitentă la gabapentină și opioide în timpul sarcinii poate crește riscul de sindrom de sevraj neonatal. Nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

- Pct. 4.4:

Administrare incorectă, potențial de aAbuz și dependență

Gabapentina poate provoca dependență de medicament, care poate să apară la doze terapeutice. Au fost raportate cazuri de abuz și administrare incorectă. Pacienții cu antecedente de abuz de substanțe pot avea un risc mai mare de administrare incorectă, abuz și dependență de gabapentină, iar gabapentina trebuie utilizată cu precauție la astfel de pacienți. Înainte de a prescrie gabapentina, trebuie evaluat cu atenție riscul pacientului de administrare incorectă, abuz sau dependență.

Pacienții tratați cu gabapentină trebuie monitorizați pentru simptome de administrare incorectă, abuz sau dependență de gabapentină, precum dezvoltarea toleranței, creșterea dozelor și comportament de căutare de medicament.

Au fost raportate cazuri de abuz și dependență în baza de date ulterioară punerii pe piață. Pacienții trebuie evaluați din punct de vedere al antecedentelor de abuz de medicamente și ținuți sub observație pentru posibilele semne de abuz de gabapentină, de exemplu, comportament de căutare de medicament, creșterea dozelor și dezvoltarea toleranței.

- Pct. 4.8:

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări psihice la categoria „cu frecvență necunoscută”: **Dependență de medicament**

- Pct. 4.4 sub subpunctul „Abuz și dependență”

Simptome de sevraj

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu gabapentină, s-au observat simptome de sevraj. Simptomele de sevraj pot apărea la scurt timp după întreruperea tratamentului, de obicei în primele 48 de ore. Simptomele cel mai frecvent raportate includ anxietate, insomnie, greață, durere, transpirații, tremor, cefalee, depresie, stare de rău, amețeală și letargie. Apariția simptomelor de sevraj după întreruperea administrării gabapentinei poate indica dependență de medicament (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre aceasta la începutul tratamentului. Dacă tratamentul cu gabapentină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să fie făcut în mod treptat, în decurs de minimum 1 săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.2).

- Pct. 4.8

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	edem periferic, mers anormal, astenie, durere, letargie, sindrom gripal
Mai puțin frecvente	edem generalizat
Cu frecvență necunoscută	<i>reacții de sevraj* (în cea mai mare parte, anxietate, insomnie, greață, durere, transpirații), [...]</i>

- Descrierea de sub tabelul cu reacții adverse la medicament:

Descrierea de sub tabelul cu reacții adverse la medicament:

***După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu gabapentină, s-au observat simptome de sevraj. Simptomele de sevraj pot apărea la scurt timp după întreruperea tratamentului, de obicei în primele 48 de ore. Simptomele cel mai frecvent raportate includ anxietate, insomnie, greață, durere, transpirații, tremor, cefalee, depresie, stare de rău, amețală și letargie (pct. 4.4). Apariția simptomelor de sevraj după întreruperea administrării gabapentinei poate indica dependență de medicament (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre aceasta la începutul tratamentului. Dacă tratamentul cu gabapentină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să fie făcut în mod treptat, în decurs de minimum 1 săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.2).**

- Pct. 4.4:

Erupție cutanată produsă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
 Reacții severe de hipersensibilitate sistemică, care pot pune viața în pericol, precum erupția cutanată produsă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) au fost raportate la pacienții care iau medicamente antiepileptice, inclusiv gabapentină (vezi pct. 4.8).
 Este important de observat că, chiar dacă erupția cutanată nu este evidentă, pot fi prezente manifestări timpurii ale hipersensibilității, cum ar fi febra sau limfadenopatia. Dacă sunt prezente astfel de semne sau simptome, pacientul trebuie evaluat imediat. Tratamentul cu gabapentină trebuie întrerupt dacă nu poate stabili o etiologie alternativă pentru semne sau simptome.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu gabapentină, s-au raportat reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și erupție cutanată produsă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, gabapentina trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

Tratamentul cu gabapentină nu trebuie reinițiat niciodată la pacienții care au dezvoltat o reacție gravă, precum SSJ, NET sau DRESS, asociată cu utilizarea acestui medicament.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la ASC „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”, în ordinea modificată conform indicațiilor:

„Cu frecvență necunoscută”: Sindromul Stevens-Johnson, **necroliza epidermică toxică**, erupție cutanată produsă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (vezi pct. 4.4), eritem multiform, angioedem, alopecie

Prospect

- Pct. 2:

Sarcina

[...]

Luat în timpul sarcinii, gabapentina poate duce la apariția simptomelor de sevraj la nou-născut. Acest risc poate fi crescut atunci când gabapentina este luată împreună cu analgezice opioide (medicamente pentru tratarea durerii severe).

- Pct. 2:

Atenționări și precauții

Înainte să luați <Denumirea medicamentului>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- [...]

- Înainte de a lua acest medicament, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați abuzat vreodată de medicamente sau ați fost dependent de alcool, de medicamente pe bază de prescripție medicală sau de substanțe interzise; acest lucru ar putea însemna că prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de <Denumirea medicamentului>.

[...]

Dependență

Unele persoane pot deveni dependente de <Denumirea medicamentului> (necesitatea de a lua în permanență medicamentul). Acestea pot manifesta efecte de sevraj atunci când opresc tratamentul cu <Denumirea medicamentului> (vezi pct. 3, „Cum să luați <Denumirea medicamentului>” și „Dacă încetați să luați <Denumirea medicamentului>”). Dacă sunteți îngrijorat că ați putea deveni dependent de <Denumirea medicamentului>, este important să vă consultați cu medicul.

Dacă observați oricare din următoarele semne în timp ce luați <Denumirea medicamentului>, ar putea să fie un semn că ați devenit dependent.

- Aveți nevoie să luați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât v-a recomandat medicul care vi l-a prescris

- Simțiți că aveți nevoie să luați mai mult decât doza recomandată

- Utilizați medicamentul pentru alte motive decât cele pentru care v-a fost prescris

- Ați făcut încercări repetate, nereușite, de a renunța sau de a controla utilizarea medicamentului

- Atunci când încetați să luați medicamentul vă simțiți rău și vă simțiți mai bine odată ce ați luat medicamentul din nou

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv când este potrivit să întrerupeți administrarea și cum să faceți acest lucru în siguranță.

[...]

3. Cum să luați <Denumirea medicamentului>

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Nu luați mai mult medicament decât vi s-a prescris.**

4. Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- **Dezvoltarea dependenței de <Denumirea medicamentului> („dependență de medicament”)**
- Pct. 3:

Dacă încetați să luați <Denumirea medicamentului>

Nu încetați să luați Neurontin decât dacă medicul să spună să o faceți. Dacă încetați brusc să luați <Denumirea medicamentului>, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Acesta vă va spune cum să procedați. Dacă tratamentul trebuie oprit, se recomandă ca oprirea să se facă treptat, pe o perioadă de cel puțin 1 săptămână. Dacă încetați să luați Neurontin brusc sau înainte să vă spună medicul acest lucru, există un risc crescut de convulsii. Trebuie să știți că, după încetarea tratamentului efectuat pe termen scurt sau lung cu <Denumirea medicamentului>, puteți prezenta anumite reacții adverse, așa numitele efecte de sevraj. Aceste efecte pot include convulsii, anxietate, tulburări de somn, stare de rău (greață), durere, transpirații, tremurat, durere de cap, depresie, senzație de rău, amețeală și, în general, stare de rău. De obicei, aceste efecte apar în primele 48 de ore de la oprirea tratamentului cu <Denumirea medicamentului>. Dacă manifestați efecte de sevraj, trebuie să contactați imediat medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Prospectul, pct. 4:

- Pct. 4:

4. Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- dezvoltarea dependenței de <Denumirea medicamentului> („dependență de medicament”)

Trebuie să știți că, după încetarea tratamentului efectuat pe termen scurt sau lung cu <Denumirea medicamentului>, puteți prezenta anumite reacții adverse, așa numitele efecte de sevraj (vezi pct. „Dacă încetați să luați <Denumirea medicamentului>”.

- Pct. 2

Un număr mic de persoane care iau Neurontin manifestă o reacție alergică sau reacție a pielii potențial gravă, care poate evolua către probleme mai grave dacă nu este tratată. Trebuie să știți la ce simptome să fiți atent în timp ce luați <Denumirea medicamentului>.

Au fost raportate erupții grave ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

în asociere cu gabapentina. Opriti tratamentul cu gabapentină și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții cutanate grave descrise la pct. 4.

Următorul text trebuie adăugat la Prospect, ca prim paragraf, la pct. 4, sub titlul de mai jos:

- Pct. 4

Încetați să luați <Denumirea medicamentului> și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- **pete roșiatice plate pe trunchi, în formă de tintă sau circulare, adesea cu vezicule în centru, exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, al gâtului, al nasului, al organelor genitale și al ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și de simptome asemănătoare gripei (sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).**
- **Erupție cutanată tranzitorie răspândită, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (sindromul DRESS sau sindromul de hipersensibilitate la medicamente).**

După punerea pe piață a <Denumirea medicamentului> au fost raportate următoarele reacții adverse:

- ~~Un grup de reacții adverse care ar putea include ganglioni limfatici inflamați (mici formațiuni izolate sub piele), febră, urticarie și inflamația ficatului, care apar în același timp~~

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din octombrie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	27.11.2022
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	26.01.2023