

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre gabapentín sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje, vrátane hlásení po uvedení lieku na trh a prehľadu literatúry, existuje dostatok dôkazov o príčinnej súvislosti medzi *in utero* expozíciou gabapentínu a výskytom neonatálneho abstinénčného syndrómu. Riziko neonatálneho abstinénčného syndrómu môže okrem toho zvýšiť aj súbežná *in utero* expozícia gabapentínu a opioidom. Výbor PRAC preto navrhuje aktualizovať informácie o lieku.

Z dostupných údajov vrátane hlásení po uvedení lieku na trh vyplýva, že zneužívanie gabapentínu a závislosť od gabapentínu sa môže vyskytnúť aj u pacientov bez anamnézy poruchy užívania látok a v kontexte terapeutických dávok gabapentínu. Preto považujeme za potrebné zdôrazniť varovanie pred zneužívaním a závislosťou. Navrhovaná aktualizácia informácií pre gabapentín je v tomto ohľade v súlade s predchádzajúcimi aktualizáciami informácií o predpisovaní pregabalínu (pozri EMEA/H/C/000546/LEG/057 a EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Abstinénčné príznaky pri vysadení gabapentínoidov boli v súčasnej literatúre opísané ako podobné abstinénčné príznaky pri vysadení benzodiazepínov a alkoholu. Gabapentínoidy môžu viesť k významnej fyzickej závislosti (tolerancia a abstinénčné príznaky) a k príznakom psychickej závislosti, t. j. nutkavej túžbe, strate kontroly nad užívaním, k vyhľadávaniu lieku – to všetko predstavuje základné črty závislosti (Evoy a kol. 2021, Bonnet a kol. 2022). Po preskúmaní 161 prípadov u pacientov bez psychiatrickej poruchy alebo poruchy užívania látok v anamnéze dospela spoločnosť Pfizer, ktorá je držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, k záveru, že po prerušení krátkodobej a dlhodobej liečby jej boli hlásené abstinénčné príznaky.

Abstinénčné príznaky môžu naznačovať závislosť od lieku a majú klinický význam. Keďže však výslovné upozornenie na možné abstinénčné príznaky v súčasnosti nie je uvedené v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku, výbor PRAC zastáva stanovisko, že súčasné označenie je nedostatočné a navrhuje doplniť informácie do častí 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku podľa informácií o lieku pregabalín vrátane ďalších abstinénčných príznakov, ktoré boli opísané v literatúre a spontánných kazuistikách.

V literatúre a v databáze bezpečnosti lieku držiteľa registračného rozhodnutia boli hlásené prípady toxickej epidermálnej nekrolýzy, v prípade ktorých nemožno vylúčiť úlohu gabapentínu. V informáciách o liekoch obsahujúcich gabapentín sa ako nežiaduci účinok s neznámou frekvenciou uvádza Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS). Stevenson-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) predstavujú klinickú jednotku s plynulými prechodmi v ich prejave. Patofyziologický mechanizmus a klinické charakteristiky sú rovnaké, avšak TEN zahŕňa väčšiu plochu povrchu tela (> 30 %). Z klinického hľadiska sa jasná diferenciácia medzi SJS a TEN nepovažuje za primeranú, pretože priebežne môže dôjsť k prechodu do TEN. Prípád prekrytia SJS-TEN bol hlásený aj v prípade gabapentínu. Výbor PRAC preto zastáva stanovisko, že riziko SJS/TEN má byť náležite označené v informáciách o lieku a má sa zosúladiť s nedávno aktualizovanými informáciami o lieku (signálny postup) gabapentínoidu pregabalínu.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre gabapentín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) gabapentín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce gabapentín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U novorodencov vystavených gabapentínu *in utero* bol hlásený neonatálny abstinenčný syndróm. Súbežná expozícia gabapentínu a opioidom počas tehotenstva môže zvýšiť riziko neonatálneho abstinenčného syndrómu. Novorodencov je potrebné starostlivo sledovať.

- Časť 4.4:

Nesprávne užívanie, potenciálne zneužívanie a závislosť

Gabapentín môže spôsobiť závislosť od liekov, ktorá sa môže vyskytnúť aj pri terapeutických dávkach. Boli hlásené prípady nesprávneho užívania a zneužívania. Pacienti s anamnézou zneužívania návykových látok môžu byť vystavení vyššiemu riziku nesprávneho užívania gabapentínu, zneužívania a závislosti a gabapentín sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou. Pred predpísaním gabapentínu sa má u pacienta starostlivo posúdiť riziko nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti.

U pacientov liečených gabapentínom sa majú sledovať príznaky nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti od gabapentínu, ako je rozvoj tolerancie, zvyšovanie dávky a správanie vedúce k užitiu lieku.

V databáze údajov po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zneužívania a závislosti. U pacientov dôkladne posúďte anamnézu zneužívania liekov a sledujte u nich možný výskyt príznakov zneužívania gabapentínu, napr. vyhľadávanie lieku, zvyšovanie dávky, rozvoj tolerancie.

- Časť 4.8:

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má doplniť do triedy orgánových systémov „Psychické poruchy s neznámou frekvenciou“: **Závislosť od liekov**

- Časť 4.4 pod odsekom „Zneužívanie a závislosť“

Abstinenčné príznaky

Po prerušení krátkodobej a dlhodobej liečby gabapentínom sa pozorovali abstinenčné príznaky. Abstinenčné príznaky sa môžu objaviť krátko po vysadení, zvyčajne do 48 hodín. K najčastejšie hláseným príznakom patrí úzkosť, nespavosť, nevoľnosť, bolesti, potenie, tremor, bolesť hlavy, depresia, nezvyčajný pocit, závraty a slabosť. Výskyt abstinenčných príznakov po vysadení gabapentínu môže naznačovať závislosť od lieku (pozri časť 4.8). Pacient o tom má byť informovaný na začiatku liečby. Ak sa má gabapentín vysadiť, odporúča sa urobiť tak postupne počas minimálne 1 týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).

- Časť 4.8

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavu, horúčka
Časté	periférny edém, abnormálna chôdza, asténia, bolesť, malátnosť, chrípkový syndróm
Menej časté	generalizovaný edém
Neznáme	reakcie po vysadení lieku* (väčšinou úzkosť, nespavosť, nevoľnosť, bolesti, potenie), [...]

- Opis pod tabuľkou nežiaducich reakcií:

Opis pod tabuľkou nežiaducich reakcií:

***Po prerušení krátkodobej a dlhodobej liečby gabapentínom boli pozorované abstinenčné príznaky. Abstinenčné príznaky sa môžu objaviť krátko po vysadení, zvyčajne do 48 hodín. K najčastejšie hláseným príznakom patrí úzkosť, nespavosť, nevoľnosť, bolesti, potenie, tremor, bolesť hlavy, depresia, abnormálny pocit, závraty a slabosť (pozri časť 4.4). Výskyt abstinenčných príznakov po vysadení gabapentínu môže naznačovať závislosť od lieku (pozri časť 4.8). Pacient o tom má byť informovaný na začiatku liečby. Ak sa má gabapentín vysadiť, odporúča sa urobiť tak postupne počas minimálne 1 týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).**

- Časť 4.4:

Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

U pacientov užívajúcich antiepileptiká vrátane gabapentínu boli hlásené závažné, život ohrozujúce systémové reakcie z precitlivosti, ako je lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) (pozri časť 4.8).

Je dôležité poznamenať, že skoré prejavy precitlivosti, ako je horúčka alebo lymfadenopatia, môžu byť prítomné, aj keď vyrážka nie je zjavná. V prípade výskytu takýchto znakov alebo príznakov treba pacienta okamžite vyšetriť. Ak nemožno určiť alternatívnu etiológiu prejavov alebo príznakov, gabapentín sa má vysadiť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou gabapentínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní majú byť pacienti upozornení na prejavy a príznaky a treba u nich starostlivo sledovať prípadné kožné reakcie. Ak sa objavia znaky a príznaky naznačujúce tieto reakcie, gabapentín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (v prípade potreby).

Ak sa u pacienta pri užívaní gabapentínu vyskytla závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo DRESS, liečba gabapentínom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má doplniť do triedy orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ v uvedenom upravenom poradí:

Frekvencia „neznáma“: Stevensov-Johnsonov syndróm, **toxická epidermálna nekrolýza**, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (pozri časť 4.4), multiformný erytém, angioedém, alopecia

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2:

Tehotenstvo

[...]

Ak sa gabapentín užíva počas tehotenstva, môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodencov. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak sa gabapentín užíva s opioidnými analgetikami (lieky na liečbu silnej bolesti).

- Časť 2:

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- [...]

- **Pred užitím tohto lieku povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali skúsenosti so zneužívaním alkoholu, liekov na predpis alebo nelegálnych drog alebo ste od nich boli závislí. Môže to pre vás znamenať väčšie riziko závislosti od <názov produktu>.**

[...]

Závislosť

Niektorí ľudia sa môžu stať závislí od <názov lieku> (môžu mať potrebu pokračovať v užívaní tohto lieku). Keď prestanú <názov lieku> užívať, môžu mať abstinenčné príznaky (pozri časť 3, „Ako užívať <názov lieku>“ a „Ak prestanete užívať <názov lieku>“). Ak máte obavy, že sa môžete stať závislí od <názov lieku>, je dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak počas užívania <názov lieku> spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov, môže to byť znak, že sa u vás rozvinula závislosť.

- **Máte pocit, že liek potrebujete užívať dlhšie, ako vám odporučil predpisujúci lekár.**
- **Máte pocit, že potrebujete užiť viac ako odporúčanú dávku.**
- **Liek užívate z iných dôvodov, na aké vám bol predpísaný.**
- **Opakovane ste sa neúspešne pokúšali prestať liek užívať alebo kontrolovať jeho užívanie.**
- **Keď prestanete liek užívať, necítite sa dobre a po opätovnom užití lieku sa cítite lepšie.**

Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe liečby, vrátane toho, kedy je vhodné prestať liek užívať a ako ho bezpečne vysadiť.

[...]

3. Ako užívať <názov produktu>

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. **Neužívajte viac lieku, ako je predpísané.**

4. Možné vedľajšie účinky

Neznáme: častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

- Závislosť od <názov produktu> („závislosť od liekov“)
- Časť 3:

Ak prestanete používať <názov lieku>

Neprestávajúce užívať Neurontin, pokiaľ vám to nepovie lekár. Neprestaňte náhle užívať <názov lieku>. Ak chcete prestať užívať <názov lieku>, porozprávajte sa o tom najskôr so svojim lekárom. Povie vám, ako postupovať. Vaša liečba sa má ukončiť postupne minimálne počas 1 týždňa. Ak prestanete užívať Neurontin náhle alebo skôr, ako vám to povie lekár, môžete sa vystaviť zvýšenému riziku záchvatov. Po ukončení krátkodobej alebo dlhodobej liečby <názov lieku> musíte vedieť, že sa u vás môžu vyskytnúť isté vedľajšie účinky, takzvané abstinenčné príznaky. K týmto príznakom môžu patriť záchvaty, úzkosť, ťažkosti so spánkom, pocit nevoľnosti (nauzea), bolesť, potenie, triaška, bolesť hlavy, depresia, nezvyčajný pocit, závraty a celkový pocit nepohody. Tieto účinky sa zvyčajne objavia do 48 hodín po ukončení liečby <názov lieku>. Ak pociťujete abstinenčné príznaky, kontaktujte svojho lekára.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Časť 4 písomnej informácie pre používateľa:

- Časť 4:

4. Možné vedľajšie účinky

Neznáme: častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

- závislosť od <názov lieku> („závislosť od liekov“)

Po ukončení krátkodobej alebo dlhodobej liečby <názov lieku> musíte vedieť, že sa u vás môžu vyskytnúť určité vedľajšie účinky, takzvané abstinenčné príznaky (pozri „Ak prestanete užívať <názov lieku>“).

- Časť 2

Malý počet osôb užívajúcich Neurontin má alergickú reakciu alebo potenciálne závažnú kožnú reakciu, ktorá sa môže rozvinúť do závažnejších problémov, ak nie sú liečení. Oboznámte sa s príznakmi, na ktoré si treba dávať pozor počas užívania <názov lieku>.

V súvislosti s gabapentínom boli hlásené závažné kožné vyrážky vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS). Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4., prestaňte gabapentín používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Toto znenie by sa malo doplniť ako prvý odsek 4. časti písomnej informácie pre používateľa pod nasledujúci nadpis:

- Časť 4

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov, prestaňte <názov lieku> užívať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- **červenkasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fláky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, na nose, pohlavných orgánoch a v očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).**
- **Rozšírená vyrážka, vysoká teplota a zväčšené lymfatické uzliny (DRESS syndróm alebo syndróm precitlivenosti na lieky).**

Po uvedení <názov lieku> na trh boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

- Skupina vedľajších účinkov, ktoré môžu zahŕňať opuchnuté lymfatické uzliny (izolované malé vyvýšené hrčky pod kožou), horúčku, vyrážku a zápal pečene vyskytujúce sa súčasne

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 10/2022
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	27/11/2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	26/01/2023