

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za gabapentin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke, vključno s poročili v obdobju trženja zdravila in pregledom literature, je dovolj dokazov za vzročno povezavo med izpostavljenostjo gabapentinu v maternici in pojavom neonatalnega abstinencnega sindroma. Poleg tega lahko sočasna izpostavljenost gabapentinu in opioidom v maternici poveča tveganje za neonatalni abstinenci sindrom. Odbor PRAC tako predlaga posodobitev informacij o zdravilu.

Glede na razpoložljive podatke, vključno s poročili v obdobju trženja, lahko do zlorabe in odvisnosti od gabapentina pride tudi pri bolnikih, ki v anamnezi nimajo motnje zlorabe psihoaktivnih snovi in pri terapevtskih odmerkih gabapentina. Zato je potrebno opozorilo o zlorabi in odvisnosti poudariti. Predlagana posodobitev informacij za gabapentin je v zvezi s tem skladna s prejšnjimi posodobitvami informacij o pregabalinu (glejte EMEA/H/C/000546/LEG/057 in EMEA/H/C/003880/LEG/009).

V nedavni literaturi so odtegnitev od gabapentinoidov opisali kot podobno odtegnitvi od benzodiazepinov in alkohola. Gabapentinoidi lahko povzročijo hudo fizično odvisnost (toleranco in odtegnitev) in znake psihološke odvisnosti tj. hlepenje, izgubo nadzora nad uporabo in povpraševanje po zdravilu, kar so osnovne značilnosti zasvojenosti (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Po pregledu 161 primerov pri bolnikih brez psihiatrične motnje ali motnje zlorabe psihoaktivnih snovi v anamnezi je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Pfizer ugotovil, da so po prekinitvi kratkotrajnega ali dolgotrajnega zdravljenja poročali o odtegnitvenih simptomih.

Odtegnitveni simptomi lahko kažejo na odvisnost od zdravila in so klinično pomembni. Ker pa izrecno opozorilo glede možnih odtegnitvenih simptomov trenutno ni vključeno v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC), odbor PRAC meni, da trenutno označevanje ne zadostuje, in predlaga, da se v poglavji 4.4 in 4.8 SmPC dodajo informacije v skladu z informacijami o pregabalinu, vključno z dodatnimi odtegnitvenimi simptomi, ki so bili opisani v literaturi in spontanah poročilih o primerih.

V literaturi in v zbirki podatkov o varnosti zdravila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so poročali o toksični epidermalni nekrolizi, pri čemer ni mogoče izključiti gabapentina kot dodatnega dejavnika. Stevens-Johnsonov sindrom je v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo gabapentin, naveden kot neželeni učinek z neznano pogostnostjo. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza predstavljata klinično entiteto s tekočimi prehodi v izražanju; patofiziološki mehanizmi in klinične značilnosti so enaki, vendar toksična epidermalna nekroliza zajema večjo površino telesa (> 30 %). S kliničnega vidika se jasna diferenciacija med SJS in TEN ne šteje kot razumna, saj lahko med potekom pride do prehoda v TEN. O primeru prekrivanja SJS-TEN so poročali tudi za gabapentin. Odbor PRAC tako meni, da bi bilo treba v informacijah o zdravilu ustrezno označiti tveganje za SJS/TEN ter uskladiti glede na nedavno posodobljene informacije o gabapentinoidu pregabalinu (postopek obravnave signala).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za gabapentin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) gabapentin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo gabapentin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

...

**Pri novorojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni gabapentinu, so poročali o neonatalnem abstinenčnem sindromu. Sočasna izpostavljenost gabapentinu in opioidom med nosečnostjo lahko poveča tveganje za neonatalni abstinenčni sindrom. Novorojenčke je treba skrbno spremljati.**

- Poglavje 4.4:

### Nepravilna uporaba, možnost zlorabe in odvisnost

**Gabapentin lahko povzroči odvisnost od zdravila, ki se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih. Poročali so o primerih zlorabe in nepravilne uporabe zdravila. Pri bolnikih z anamnezo zlorabe prepovedanih snovi obstaja večje tveganje za nepravilno uporabo, zlorabo in odvisnost od gabapentina, zato je treba gabapentin pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Pred predpisovanjem gabapentina je treba skrbno oceniti bolnikovo tveganje za nepravilno uporabo, zlorabo ali odvisnost.**

**Bolnike, ki se zdravijo s gabapentinom, je treba spremljati glede simptomov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti od gabapentina, kot so razvoj tolerance, povečevanje odmerka in povpraševanje po zdravilu.**

V zbirki podatkov v obdobju trženja so poročali o primerih zlorabe in odvisnosti. Skrbno preverite, ali ima bolnik zlorabo drog v anamnezi, in bodite pri bolnikih pozorni na morebitne znake zlorabe gabapentina, npr. povpraševanje po zdravilu, povečanje odmerka, razvoj tolerance.

- Poglavje 4.8:

K organskemu sistemu "Psihiatrične motnje" je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo: **Odvisnost od zdravila**

- Poglavje 4.4 pod podpoglavjem "Zloraba in odvisnost"

### Odtegnitveni simptomi

**Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja z gabapentinom so opazili odtegnitvene simptome. Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo kmalu po prekinitvi zdravljenja, običajno v 48 urah. Simptomi, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo anksioznost, nespečnost, navzeo, bolečine, znojenje, tremor, glavobol, depresijo, občutek nenormalnosti, omotico in splošno slabo počutje. Pojav odtegnitvenih simptomov po prekinitvi zdravljenja z gabapentinom lahko kaže na odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.8). Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja. Če je treba zdravljenje z gabapentinom prekiniti, ga je priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden ne glede na indikacijo (glejte poglavje 4.2).**

- Poglavje 4.8

#### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Zelo pogosti:	utrujenost, zvišana telesna temperatura
Pogosti:	periferni edemi, nenormalna hoja, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, gripi podobni simptomi
Občasni:	generalizirani edemi
Neznana:	<i>odtegnitvene reakcije* (večinoma anksioznost, nespečnost, navzea, bolečine, znojenje), [...]</i>

- Opis pod preglednico neželenih učinkov:

Opis pod preglednico neželenih učinkov:

**\*Po prekinitvi kratkotrajnega ali dolgotrajnega zdravljenja z gabapentinom so opazili odtegnitvene simptome. Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo kmalu po prekinitvi zdravljenja, običajno v 48 urah. Simptomi, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo anksioznost, nespečnost, navzeo, bolečine, znojenje, tremor, glavobol, depresijo, občutek nenormalnosti, omotico in splošno slabo počutje (glejte poglavje 4.4). Pojav odtegnitvenih simptomov po prekinitvi zdravljenja z gabapentinom lahko kaže na odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.8). Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja. Če je treba zdravljenje z gabapentinom prekiniti, ga je priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden ne glede na indikacijo (glejte poglavje 4.2).**

- Poglavje 4.4:

Kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti epilepsiji (vključno z gabapentinom), so poročali o hudih, življenjsko ogrožujočih, sistemskih preobčutljivostnih reakcijah, kot je kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki je posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS) (glejte poglavje 4.8). Pomembno je omeniti, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti, kot so vročina ali limfadenopatija, prisotni, tudi če izpuščaj ni opazen. Če se pojavijo taki znaki ali simptomi, je treba bolnika nemudoma pregledati. Če alternativne etiologije glede znakov ali simptomov ni mogoče ugotoviti, je treba zdravljenje z gabapentinom prekiniti.

**Hudi kožni neželeni učinki (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reaction)**

**V povezavi z zdravljenjem z gabapentinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter kožnim izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Ob izdaji zdravila je treba bolnikom svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z gabapentinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).**

**Če se bolniku med zdravljenjem z gabapentinom pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS, TEN ali DRESS, takšen bolnik zdravljenja z gabapentinom ne sme nikoli več prejeti.**

- Poglavje 4.8

K organskemu sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba dodati naslednji neželeni učinek v navedenem spremenjenem vrstnem redu:

Pogostnost "Neznana": Stevens-Johnsonov sindrom, **toksična epidermalna nekroliza**, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4), multiformni eritem, angioedem, alopecija

**Navodilo za uporabo**

- Poglavje 2:

### Nosečnost

[...]

Če se gabapentin uporablja med nosečnostjo, lahko povzroči odtegnitvene simptome pri novorojenčkih. To tveganje je lahko povečano, če se gabapentin jemlje skupaj z opioidnimi analgetiki (zdravili za zdravljenje hude bolečine).

- Poglavje 2:

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila <ime zdravila> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- [...]

**- Pred jemanjem tega zdravila povejte zdravniku, če ste kdaj zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni; to namreč pomeni, da pri vas obstaja večje tveganje, da postanete odvisni od zdravila <ime zdravila>.**

[...]

### Odvisnost

**Nekateri ljudje lahko postanejo odvisni od zdravila <ime zdravila> (imajo potrebo po nadaljnem jemanju zdravila). Po prenehanju uporabe zdravila <ime zdravila> lahko občutijo odtegnitvene učinke (glejte poglavje 3, "Kako jemati zdravilo <ime zdravila>" in "Če ste prenehali jemati zdravilo <ime zdravila>"). Če vas skrbi, da bi lahko postali odvisni od zdravila <ime zdravila>, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom.**

**Če med jemanjem zdravila <ime zdravila> opazite kar koli od naslednjega, to lahko pomeni, da ste postali odvisni:**

**- občutek imate, da morate zdravilo jemati dlje, kot vam je bilo predpisano,**

**- občutek imate, da potrebujete več od predpisanega odmerka,**

**- zdravilo uporabljate zaradi drugih razlogov in ne tistih, zaradi katerih so vam ga predpisali,**

**- večkrat ste neuspešno poskušali prenehati ali nadzorovati uporabo zdravila,**

**- ko prenehate jemati zdravilo, se počutite slabo, ko ponovno vzamete zdravilo, pa se počutite bolje.**

**Če opazite kar koli od navedenega, se pogovorite z zdravnikom o najboljši poti zdravljenja za vas, vključno s tem, kdaj je primerno prenehati in kako lahko to storite varno.**

[...]

### **3. Kako jemati zdravilo <ime zdravila>**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. **Ne jemljite zdravila več, kot je predpisano.**

#### 4. Možni neželeni učinki

##### Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- pojavnost odvisnosti od zdravila <ime zdravila> ("odvisnost od zdravila")
- Poglavje 3:

##### Če ste prenehali jemati zdravilo <ime zdravila>

Zdravila Neurontin ne nehajte jemati, razen če vam tega ne naroči zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila <ime zdravila> nenadoma. Če želite prenehati jemati zdravilo <ime zdravila>, se o tem najprej pogovorite z zdravnikom. Povedal vam bo, kako to storiti. V tem primeru boste zdravilo opustili postopoma v trajanju vsaj enega tedna. Če zdravilo Neurontin nehate jemati nenadoma ali preden vam to naroči zdravnik, se poveča tveganje za epileptične napade. Po koncu kratko- ali dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> se lahko pri vas pojavijo določeni neželeni učinki, tako imenovani odtegnitveni učinki. Ti učinki lahko vključujejo epileptične napade, anksioznost, težave s spanjem, občutek slabosti (siljenje na bruhanje), bolečino, potenje, tresenje, glavobol, depresijo, občutek nenormalnosti, omotico in splošno slabo počutje. Ti učinki se običajno pojavijo v 48 urah po prekinitvi zdravljenja z zdravilom <ime zdravila>. Če se pri vas pojavijo odtegnitveni učinki, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Navodilo za uporabo (PL), poglavje 4:

- Poglavje 4:

#### 4. Možni neželeni učinki

##### Neznana: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- pojavnost odvisnosti od zdravila <ime zdravila> ("odvisnost od zdravila")

Po koncu kratko- ali dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> se lahko pri vas pojavijo določeni neželeni učinki, tako imenovani odtegnitveni učinki (glejte "Če ste prenehali jemati zdravilo <ime zdravila>").

- Poglavje 2

Pri majhnem številu ljudi, ki so jemali zdravilo Neurontin, se je pojavila alergijska reakcija ali potencialno resna kožna reakcija, ki se lahko razvije v resnejše težave, če je ne zdravimo. Simptome morate poznati, da jih med jemanjem zdravila <ime zdravila> lahko opazite.

V povezavi z gabapentinom so poročali o resnih kožnih izpuščajih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Če opazite katerega koli izmed simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4, nemudoma prenehajte uporabljati gabapentin in poiščite zdravniško pomoč.

Naslednjo navedbo je treba dodati kot prvi odstavek v Navodilo za uporabo (PL), poglavje 4, pod spodnji naslov:



- Poglavlje 4

**Takoj prenehajte z jemanjem zdravila <ime zdravila> in poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:**

- **Rdečkaste, tarči podobne ali krožne lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči. Te resne kožne izpuščaje lahko spremljajo povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).**
- **Razširjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).**

Po prihodu zdravila <ime zdravila> na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- skupina neželenih učinkov, ki se pojavljajo skupaj in lahko vključujejo otekle bezgavke (posamične majhne otekline pod kožo), vročino, izpuščaj in vnetje jeter

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	27. november 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	26. januar 2023