

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la gabapentine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles, notamment dans les déclarations post-commercialisation et la revue de la littérature, il existe suffisamment de preuves d'une relation de causalité entre l'exposition *in utero* à la gabapentine et l'apparition d'un syndrome de sevrage du nouveau-né. En outre, l'exposition concomitante à la gabapentine et aux opiacés *in utero* peut augmenter le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né. Par conséquent, le PRAC propose de mettre à jour l'information produit.

Au vu des données disponibles, notamment dans les déclarations post-commercialisation, il existe également un risque d'abus et de dépendance vis-à-vis de la gabapentine chez des patients sans antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances et traités par gabapentine à des doses thérapeutiques. Il est donc jugé nécessaire de renforcer les avertissements sur l'abus et la dépendance. La mise à jour proposée de l'information sur la gabapentine est à cet égard cohérente avec les mises à jour précédentes sur la prégabaline (voir EMEA/H/C/000546/LEG/057 et EMEA/H/C/003880/LEG/009).

La littérature récente décrit le sevrage des gabapentinoïdes comme similaire à celui des benzodiazépines et de l'alcool. Les gabapentinoïdes peuvent entraîner une dépendance physique importante (tolérance et sevrage) et des signes de dépendance psychologique, à savoir l'état de besoin, la perte de contrôle de la consommation et le comportement de recherche de médicament, autant de caractéristiques majeures de la dépendance (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Après examen de 161 cas chez des patients sans antécédents de troubles psychiatriques ou liés à l'utilisation de substances, le titulaire de l'AMM Pfizer a conclu que des symptômes de sevrage ont été rapportés après l'arrêt des traitements de courte et longue durée.

Les symptômes de sevrage sont cliniquement significatifs et peuvent indiquer une dépendance au médicament. Cependant, étant donné qu'aucun avertissement explicite sur les éventuels symptômes de sevrage ne figure actuellement dans la rubrique 4.4 du RCP, le PRAC estime que l'information produit actuelle est insuffisante. Il propose donc de compléter les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP conformément à l'information produit de la prégabaline, notamment en intégrant les symptômes de sevrage supplémentaires décrits dans la littérature et les déclarations spontanées.

Des cas de nécrolyse épidermique toxique, pour lesquels tout rôle contributif de la gabapentine n'a pu être exclu, ont été rapportés dans la littérature et dans la base de données de sécurité clinique du titulaire de l'AMM. Le syndrome de Stevens-Johnson est répertorié comme une réaction indésirable à un médicament (RIM) de fréquence indéterminée dans l'information produit des médicaments contenant de la gabapentine. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) représentent une entité clinique avec des transitions fluides dans leur expression : le mécanisme physiopathologique et les caractéristiques cliniques sont identiques, mais la NET affecte une plus grande surface corporelle (> 30 %). D'un point de vue clinique, une différenciation tranchée entre le SSJ et la NET n'est pas considérée comme raisonnable, car une transition vers la NET demeure possible. Un cas de chevauchement de SSJ/NET a également été rapporté avec la gabapentine. Le PRAC estime donc que le risque de SSJ/NET doit être dûment indiqué dans l'information produit conformément aux récentes mises à jour de l'information produit du gabapentinoïde prégabaline (procédure de signal).

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la gabapentine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la gabapentine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la gabapentine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

...

Des cas de syndrome de sevrage du nouveau-né ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero à la gabapentine. L'exposition concomitante à la gabapentine et aux opiacés durant la grossesse peut augmenter le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né. Les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

- Rubrique 4.4 :

Mésusage, aAbus médicamenteux et dépendance

La gabapentine peut entraîner une dépendance au médicament, pouvant survenir aux doses thérapeutiques. Des cas d'abus et de mésusage ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents de dépendance à des substances peuvent présenter un risque accru de mésusage, d'abus et de dépendance à la gabapentine, qui doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Avant de prescrire de la gabapentine, le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance des patients doit être évalué attentivement.

Les patients traités par gabapentine doivent être surveillés afin de détecter la survenue de symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la gabapentine, tels que le développement d'une tolérance, une augmentation de dose et un comportement de recherche de médicament.

~~Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés après commercialisation. Il conviendra d'évaluer attentivement les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments et de les observer afin de déceler d'éventuels signes d'abus de gabapentine, par exemple un comportement toxicophile, une augmentation de la dose, le développement d'une accoutumance.~~

- Rubrique 4.8 :

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections psychiatriques avec une fréquence indéterminée : **Dépendance au médicament**

- Rubrique 4.4, juste après la sous-rubrique « Abus et dépendance »

Symptômes de sevrage

Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître peu après l'arrêt du traitement, généralement dans les 48 heures. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise. L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la gabapentine peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

- Rubrique 4.8

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, fièvre
Fréquent	œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
Peu fréquent	œdème généralisé
Fréquence indéterminée	<i>syndrome de sevrage* (principalement anxiété, insomnie, nausées, douleur, sueurs), [...]</i>

- Description sous le tableau des RIM :

Description sous le tableau des RIM :

*** Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître peu après l'arrêt du traitement, généralement dans les 48 heures. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise (voir rubrique 4.4). L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la gabapentine peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).**

- Rubrique 4.4 :

Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Des réactions d'hypersensibilité systémiques graves et pouvant menacer le pronostic vital telles que l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées chez des patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris la gabapentine (voir rubrique 4.8). Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent apparaître même si l'éruption cutanée n'est pas évidente. Si de tels signes ou symptômes apparaissent, le patient doit être évalué immédiatement. La gabapentine doit être arrêtée si une autre étiologie pour les signes ou symptômes ne peut être établie.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale, ont été rapportées dans le cadre d'un traitement par gabapentine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés de ces signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la gabapentine doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé (le cas échéant).

Si un patient a développé une réaction grave de type SSJ, NET ou DRESS lors du traitement par gabapentine, ce dernier ne doit en aucun cas être repris.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané dans l'ordre modifié, comme suit :

Fréquence « indéterminée » : syndrome de Stevens-Johnson, **nécrolyse épidermique toxique**, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4), érythème polymorphe, œdème de Quincke, alopécie

Notice

- Rubrique 2 :

Grossesse

[...]

En cas de prise pendant la grossesse, la gabapentine peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Ce risque peut être accru lorsque la gabapentine est prise en même temps que des antidouleurs opioïdes (pour le traitement de la douleur intense).

- Rubrique 2 :

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <nom du produit>

- [...]

- Avant de prendre ce médicament, informez votre médecin si vous avez déjà abusé ou été dépendant(e) de l'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illégales ; cela pourrait signifier que vous présentez un plus grand risque de devenir dépendant(e) de <nom du produit>.

[...]

Dépendance

Certaines personnes peuvent devenir dépendantes de <nom du produit> (besoin de continuer à prendre le médicament). Elles peuvent présenter un syndrome de sevrage lorsqu'elles arrêtent de prendre <nom du produit> (voir rubrique 3, « Comment prendre <nom du produit> ? » et « Si vous arrêtez de prendre <nom du produit> »). Si vous craignez de devenir dépendant(e) de <nom du produit>, il est important que vous consultiez votre médecin.

Si vous remarquez l'un des signes suivants pendant votre traitement par <nom du produit>, il peut s'agir d'un signe indiquant que vous êtes devenu dépendant(e) :

- Vous ressentez le besoin de prendre le médicament plus longtemps que ce qui vous a été conseillé par votre médecin.

- Vous ressentez le besoin de prendre une dose plus importante que celle qui vous a été recommandée.

- Vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles pour lesquelles il vous a été prescrit.

- Vous avez tenté à plusieurs reprises, sans succès, d'arrêter ou de contrôler l'utilisation de ce médicament.

- Lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal, et vous vous sentez mieux lorsque vous le reprenez.

Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin pour discuter du meilleur traitement pour vous, notamment du moment opportun pour arrêter le traitement et de la façon de le faire en toute sécurité.

[...]

3. Comment prendre <nom du produit> ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. **Ne dépassez pas la dose prescrite.**

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- **Devenir dépendant de <nom du produit> (« dépendance au médicament »)**
- Rubrique 3 :

Si vous arrêtez de prendre <nom du produit>

N'arrêtez pas votre traitement par Neurontin sauf si votre médecin vous dit de le faire. N'arrêtez pas brusquement de prendre <nom du produit>. Si vous souhaitez arrêter de prendre <nom du produit>, parlez-en d'abord à votre médecin. Il/Elle vous dira comment procéder. Si votre traitement est interrompu, l'arrêt doit s'effectuer de façon progressive sur au moins 1 semaine. Si vous arrêtez subitement de prendre Neurontin ou avant que votre médecin ne vous l'ait demandé, cela augmentera le risque d'apparition des crises. Après l'arrêt d'un traitement à court ou long terme par <nom du produit>, vous devez savoir que vous pouvez ressentir des effets indésirables appelés « syndrome de sevrage ». Ces effets comprennent des convulsions, de l'anxiété, des troubles du sommeil, des nausées, de la douleur, de la transpiration, des tremblements, des maux de tête, de la dépression, une sensation d'état anormal, des étourdissements et un malaise général. Ces effets se manifestent habituellement dans les 48 heures qui suivent l'arrêt de <nom du produit>. Si vous présentez ce syndrome de sevrage, vous devez contacter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Rubrique 4 de la notice :

- Rubrique 4 :

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- devenir dépendant(e) <nom du produit> (« dépendance au médicament »)

Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par <nom du produit>, vous devez savoir que vous pouvez présenter certains effets indésirables appelés « syndrome de sevrage » (voir « Si vous arrêtez de prendre <nom du produit> »).

- **Rubrique 2**

Un petit nombre de personnes prenant du Neurontin développent des réactions allergiques ou des réactions cutanées potentiellement graves, qui peuvent évoluer vers des problèmes plus graves si elles ne sont pas traitées. Vous devez connaître les symptômes à surveiller pendant que vous prenez <nom du produit>.

Des éruptions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées en association avec le traitement par gabapentine. Arrêtez de prendre de la gabapentine et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes associés à ces réactions cutanées graves décrits dans la rubrique 4.

Le texte suivant doit être ajouté dans la notice en tant que premier paragraphe de la rubrique 4 de la notice, sous le titre ci-dessous :

- **Rubrique 4**

Arrêtez d'utiliser <nom du produit> et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- **taches rougeâtres non surélevées, en forme de cibles ou de cercles sur le tronc, souvent accompagnées de cloques centrales, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées par de la fièvre et des symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).**
- **éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).**

Après la commercialisation de <nom du produit>, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- ~~• Une association d'effets indésirables qui apparaissent simultanément qui peut inclure : augmentation de la taille des ganglions (petites masses isolées sous la peau), fièvre, éruption cutanée et inflammation du foie~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'octobre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	27/11/2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	26/01/2023