

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per gabapentin, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili, incluse le segnalazioni post-commercializzazione e la revisione della letteratura, esistono evidenze sufficienti di una relazione di causalità tra l'esposizione in utero a gabapentin e lo sviluppo della sindrome da astinenza neonatale. Inoltre, la co-esposizione in utero a gabapentin e oppioidi può aumentare il rischio di sindrome da astinenza neonatale. Il PRAC propone pertanto di aggiornare le informazioni sul medicinale.

Alla luce dei dati disponibili, incluse le segnalazioni post-commercializzazione, l'abuso e la dipendenza da gabapentin possono verificarsi anche in pazienti senza storia di disturbo da uso di sostanze e in un contesto di dosi terapeutiche di gabapentin. Pertanto, si considera necessario rafforzare l'avvertenza sull'abuso e sulla dipendenza. L'aggiornamento proposto alle informazioni su gabapentin è coerente con gli aggiornamenti precedenti delle informazioni sul medicinale di pregabalin su questo argomento (fare riferimento a EMEA/H/C/000546/LEG/057 ed EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Nella letteratura recente, l'astinenza da gabapentinoidi è stata descritta come simile a quella da benzodiazepine e da alcol. I gabapentinoidi possono indurre una notevole dipendenza fisica (tolleranza e astinenza) e segni di dipendenza psicologica, quali desiderio intenso, perdita di controllo dell'uso, comportamento di ricerca di sostanza d'abuso, che sono tutte caratteristiche principali rappresentative della dipendenza (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Dopo aver valutato 161 casi di pazienti senza storia di disturbo psichiatrico o di disturbo da uso di sostanze, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Pfizer ha concluso che dopo l'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine sono stati segnalati sintomi da astinenza.

I sintomi da astinenza possono essere indicativi di dipendenza da sostanza d'abuso e hanno una significatività clinica. Tuttavia, poiché attualmente nel paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) non è inclusa un'avvertenza esplicita sui possibili sintomi da astinenza, il PRAC ritiene che le informazioni sul medicinale attuali siano insufficienti e propone di aggiungere dati ai paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP, in linea con le informazioni sul medicinale di pregabalin, includendo gli ulteriori sintomi da astinenza che sono stati descritti in letteratura e nelle segnalazioni spontanee.

In letteratura e nel database di sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati riportati casi di necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) per i quali non è possibile escludere un ruolo contributivo di gabapentin. Nelle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti gabapentin è inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson-Syndrome*, SJS) come reazione avversa da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) con frequenza non nota. La sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica rappresentano un'entità clinica con continue evoluzioni nella loro espressione; il meccanismo fisiopatologico e le caratteristiche cliniche sono uguali, ma la TEN interessa una superficie corporea più ampia (> 30%). Da un punto di vista clinico, una distinzione netta tra SJS e TEN non è considerata ragionevole, poiché durante il decorso può verificarsi un'evoluzione in TEN. Con gabapentin è stato inoltre segnalato un caso di sovrapposizione SJS-TEN. Il PRAC ritiene pertanto che il rischio di SJS/TEN debba essere evidenziato adeguatamente nelle informazioni sul medicinale e che debba essere allineato alle informazioni sul medicinale aggiornate recentemente (procedura di segnalazione) del gabapentinoide pregabalin.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su gabapentin il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti gabapentin sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti gabapentin fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

...

È stata segnalata sindrome da astinenza neonatale nei neonati esposti *in utero* a gabapentin. L'esposizione contemporanea a gabapentin e oppioidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di sindrome da astinenza neonatale. I neonati devono essere monitorati attentamente.

- Paragrafo 4.4:

Uso improprio, potenziale di abuso e dipendenza

Gabapentin può causare dipendenza da farmaco, che può verificarsi a dosi terapeutiche. Sono stati segnalati casi di abuso e uso improprio. I pazienti con storia di abuso di sostanze possono essere a più alto rischio di uso improprio, abuso e dipendenza da gabapentin, pertanto gabapentin deve essere usato con cautela in tali pazienti. Prima di prescrivere gabapentin, deve essere valutato attentamente il rischio per il paziente di uso improprio, abuso o dipendenza.

I pazienti trattati con gabapentin devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi di uso improprio, abuso o dipendenza da gabapentin, come sviluppo di tolleranza, aumento della dose e comportamento di ricerca compulsiva del farmaco.

Casi di abuso e dipendenza sono stati riportati nei database post-commercializzazione. I pazienti devono essere valutati attentamente al fine di individuare l'esistenza di una storia di abuso di farmaco o sostanza d'abuso e osservati per possibili segnali di abuso di gabapentin, come comportamento di ricerca di sostanza d'abuso, aumento della dose, sviluppo di tolleranza.

- Paragrafo 4.8:

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) Disturbi psichiatrici con una frequenza non nota: **Dipendenza da sostanza d'abuso**

- Paragrafo 4.4, nel sottoparagrafo "Abuso e dipendenza"

Sintomi da astinenza

A seguito dell'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine con gabapentin, sono stati osservati sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono verificarsi poco dopo l'interruzione, in genere entro 48 ore. I sintomi segnalati più frequentemente includono ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione, tremore, cefalea, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e malessere. Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di gabapentin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se gabapentin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).

- Paragrafo 4.8

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	affaticamento, febbre
Comune	edema periferico, alterazione dell'andatura, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune	edema generalizzato
Non nota	reazioni da astinenza* (per la maggior parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), [...]

- Descrizione nella tabella delle ADR:

Descrizione nella tabella delle ADR:

***A seguito dell'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine con gabapentin, sono stati osservati sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono verificarsi poco dopo l'interruzione, in genere entro 48 ore. I sintomi segnalati più frequentemente includono ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione, tremore, cefalea, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e malessere (vedere paragrafo 4.4). Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di gabapentin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se gabapentin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).**

- Paragrafo 4.4:

Eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS)

In pazienti che assumono antiepilettici, incluso il gabapentin, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità sistemica gravi, pericolose per la vita, come l'eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

È importante osservare che possono verificarsi manifestazioni precoci di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se sono presenti tali segni o sintomi il paziente deve essere visitato immediatamente. Se non può essere stabilita un'eziologia alternativa per questi segni o sintomi il trattamento con gabapentin deve essere interrotto.

Reazioni avverse cutanee gravi (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

In associazione al trattamento con gabapentin sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) che includono sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono risultare pericolose per la vita o essere fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, gabapentin deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (se opportuno).

Se con l'uso di gabapentin il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con gabapentin non deve essere mai ripreso in tale paziente.

- **Paragrafo 4.8**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo nell'ordine modificato indicato:

Frequenza "non nota": sindrome di Stevens-Johnson, **necrolisi epidermica tossica**,

eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4), eritema multiforme, angioedema, alopecia

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2:

Gravidanza

[...]

Se utilizzato durante la gravidanza, gabapentin può causare sintomi da astinenza nei neonati. Il rischio può risultare aumentato quando gabapentin viene assunto insieme ad analgesici oppioidi (farmaci per il trattamento del dolore grave).

- Paragrafo 2:

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <nome del medicinale>

- [...]

- Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se ha mai fatto abuso di o è stato dipendente da alcol, medicinali soggetti a prescrizione o sostanze illegali, poiché ciò potrebbe indicare che lei ha un rischio maggiore di sviluppare dipendenza da <nome del medicinale>.

[...]

Dipendenza

Alcune persone possono sviluppare dipendenza da <nome del medicinale> (necessità di continuare a prendere il medicinale). Possono manifestare effetti da astinenza quando interrompono l'uso di <nome del medicinale> (vedere paragrafo 3, "Come prendere <nome del medicinale>" e "Se interrompe il trattamento con <nome del medicinale>").

Se la preoccupa la possibilità di sviluppare dipendenza da <nome del medicinale>, si rivolga al medico.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'assunzione di <nome del medicinale>, potrebbe aver sviluppato una dipendenza dal medicinale.

- Sente il bisogno di assumere il medicinale più a lungo di quanto prescritto dal medico

- Sente il bisogno di dover assumere una dose maggiore di quella raccomandata

- Sta usando il medicinale per ragioni diverse da quelle per cui è stato prescritto

- Ha compiuto tentativi ripetuti e inefficaci di interrompere o controllare l'uso del medicinale

- Quando smette di prendere il medicinale non si sente bene e si sente meglio quando lo prende nuovamente

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il percorso di trattamento migliore per lei, incluso quando è opportuno interrompere l'assunzione e come farlo in sicurezza.

[...]

3. Come prendere <nome del medicinale>

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. **Non prenda più medicinale di quanto prescritto.**

4. Possibili effetti indesiderati

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- **Diventare dipendenti da <nome del medicinale> (“dipendenza da farmaco”)**
- **Paragrafo 3:**

Se interrompe il trattamento con <nome del medicinale>

Non sospenda il trattamento con Neurontin a meno che non glielo abbia detto il medico. Non interrompa improvvisamente il trattamento con <nome del medicinale>. Se desidera interrompere il trattamento con <nome del medicinale>, ne parli prima con il medico, che le spiegherà come fare. Se il trattamento viene interrotto, ciò deve avvenire in modo graduale nell’arco di almeno 1 settimana. Se sospende improvvisamente il trattamento con Neurontin oppure prima che le sia stato prescritto dal medico, il rischio di attacchi epilettici aumenta. Dopo l’interruzione di un trattamento a breve o a lungo termine con <nome del medicinale>, deve sapere che potrebbe manifestare alcuni effetti indesiderati, chiamati effetti da astinenza. Questi effetti possono includere attacchi epilettici, ansia, difficoltà a dormire, sensazione di star male (nausea), dolore, sudorazione, tremolio, mal di testa, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e sensazione di malessere generale. Questi effetti in genere si manifestano entro 48 ore dalla sospensione di <nome del medicinale>. Se manifesta effetti da astinenza, deve contattare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Paragrafo 4 del foglio illustrativo:

- **Paragrafo 4:**

4. Possibili effetti indesiderati

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Diventare dipendenti da <nome del medicinale> (“dipendenza da farmaco”)

Dopo l’interruzione di un trattamento a breve o a lungo termine con <nome del medicinale>, deve sapere che potrebbe manifestare alcuni effetti indesiderati, chiamati effetti da astinenza (vedere “Se interrompe il trattamento con <nome del medicinale>”).

- **Paragrafo 2**

Un piccolo numero di pazienti in trattamento con Neurontin ha mostrato una reazione allergica o reazioni cutanee potenzialmente gravi che, se non trattate, possono evolvere in problemi più gravi. Deve conoscere i sintomi per saperli riconoscere mentre sta prendendo <nome del medicinale>.

In associazione al trattamento con gabapentin sono state segnalate eruzioni cutanee gravi che includono sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Interrompa l’uso di gabapentin e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste reazioni cutanee gravi descritte nel paragrafo 4.

Il seguente testo deve essere aggiunto come prima frase del paragrafo 4 del foglio illustrativo, sotto la seguente intestazione:

- **Paragrafo 4**

Interrompa l'uso di <nome del medicinale> e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- **chiazze circolari o a forma di bersaglio, rossastre, non in rilievo, sul tronco, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste eruzioni cutanee gravi possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).**
- **Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaco).**

Dopo la fase di commercializzazione di <nome del medicinale> sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

- ~~un gruppo di effetti indesiderati, tra cui rigonfiamento dei linfonodi (piccoli noduli sollevati isolati sotto la pelle), febbre, eruzione cutanea e infiammazione del fegato, che si possono verificare insieme~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27/11/2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26/01/2023