

## **I lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet gabapentiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes olemasolevatele andmetele, sealhulgas turuletulekujärgsed teated ja kirjanduse ülevaated, leidub piisavalt tõendeid selle kohta, et gabapentiiniga üsasisese kokkupuute ja vastsündinu võõrutussündroomi vahel on põhjuslik seos. Lisaks võib samaaegne üsasisene kokkupuude gabapentiini ja opioiididega suurendada vastsündinu võõrutussündroomi tekke riski. Seetõttu soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimiteavet uuendada.

Tuginedes olemasolevatele andmetele, sealhulgas turuletulekujärgsed teated, võib gabapentiini väärtarvitamine ja -sõltuvus esineda ka patsientidel, kes ei ole varem aineid väärtarvitanud, ja gabapentiini raviannuste juures. Seetõttu peetakse vajalikuks muuta väärtarvitamise ja sõltuvuse kohta käiv hoiatus rangemaks. Gabapentiini ravimiteabe väljapakutud uuendus vastab selles osas pregabaliini ravimi infolehe varasematele uuendustele (vt EMEA/H/C/000546/LEG/057 ja EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Gabapentinoidide võõrutusnähtusid on uuemas kirjanduses kirjeldatud sarnastena bensodiasepiinide ja alkoholi omadega. Gabapentinoidid võivad põhjustada tugevat füüsilist sõltuvust (tolerantsus ja võõrutusnähtud) ning psühhilise sõltuvuse nähte, st tung ravimit tarvitada, kontrolli kadu tarvitamise üle, manipuleerimine ravimi juurde hankimiseks – mis kõik on sõltuvuse põhiomadused (Evoy jt 2021, Bonnet jt 2022). Pärast 161 juhtumi läbivaatamist, kus patsiendil ei olnud varem psühhiaatrilist häiret ega ainete väärtarvitamist esinenud, jõudis müügiloa hoidja Pfizer järeldusele, et võõrutussümptomeid on esinenud pärast nii lühiajalise kui ka pikaajalise ravi katkestamist .

Võõrutussümptomid võivad osutada ravimisõltuvusele ja on kliinilise tähtsusega. Kuna ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 ei ole hetkel lisatud selgesõnalist hoiatust võimalike võõrutussümptomite kohta, siis leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et praegune ravimiteave on ebapiisav, ja soovib ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ja 4.8 lisada sellekohase, pregabaliini ravimiteabega kooskõlas oleva info, sealhulgas info täiendavate võõrutussümptomite kohta, mida on kirjeldatud kirjanduses ja spontaansetes teadetes.

Kirjanduses ja müügiloa hoidja ohutusandmebaasis esineb teateid toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest, mille korral ei saa välistada gabapentiini mõju. Gabapentiini sisaldavate ravimite ravimiteabes on tõsise kõrvaltoimena kirjas Stevensi-Johnsoni sündroom sagedusega „teadmata“. Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs moodustavad kliinilise koosluse, mille avaldumisvormid on üleminekulised; nende patofüsioloogiline mehhanism ja kliinilised tunnused on samad, kuid toksiline epidermaalne nekrolüüs hõlmab suuremat kehapindala (> 30%). Kliinilisest seisukohast ei loeta Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi selget eristamist põhjendatuks, sest haiguse vältel võib toimuda üleminek toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile. Gabapentiiniga seoses on teatatud ka ühest Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi koos esinemise juhust. Ravimiohutuse riskihindamise komitee on seetõttu seisukohal, et ravimiteabesse tuleb lisada piisavalt selge info Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi kohta ning ravimiteave tuleb viia kooskõlla gabapentinoidi pregabaliini hiljuti uuendatud ravimiteabega (ohusignaalide põhine protseduur).

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Gabapentiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et gabapentiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele gabapentiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).**

### Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

#### Rasedus

...

**Gabapentiiniga üsasiseselt kokku puutunud vastsündinutel on teatatud vastsündinu võõrutussündroomist. Samaaegne kokkupuude gabapentiini ja opioididega raseduse ajal võib suurendada vastsündinu võõrutussündroomi tekkemiski. Vastsündinuid tuleb hoolikalt jälgida.**

- Lõik 4.4:

#### Väärarvitamise ja kuritarvitamise Kuritarvitamine potentsiaal ja sõltuvus

**Gabapentiin võib põhjustada ravimisõltuvust, mis võib tekkida ka raviannuste korral. Teatatud on väärkasutamisest ja kuritarvitamisest. Varem aineid väärarvitanud patsientidel võib olla suurem risk gabapentiini valesti kasutada või kuritarvitada ja sellest sõltuvusse jääda ning sellistel patsientidel tuleb gabapentiini kasutada ettevaatusega. Enne gabapentiini väljakirjutamist tuleb põhjalikult hinnata patsiendi väärkasutamisele, kuritarvitamisele või sõltuvusse jäämisele kaldumise riski.**

**Gabapentiiniga ravitavaid patsiente tuleb jälgida gabapentiini väärkasutamise, kuritarvitamise või sellest sõltuvusse jäämise, näiteks tolerantsuse teke, annuse suurendamine ja manipuleerimine ravimi juurde hankimiseks, riskide suhtes.**

Turuletulekujärgses andmebaasis on teateid kuritarvitamise ja sõltuvuse juhtudest. Hinnata hoolikalt patsientide ravimite kuritarvitamise anamneesi ja jälgida neid gabapentiini kuritarvitamise võimalike tunnuste suhtes, nt ravimi sõltuvuskäitumine, annuse suurendamine, tolerantsuse tekkimine.

- Lõik 4.8:

Organsüsteemi klassi „Psühhiaatrilised häired“ tuleb lisada järgmised teadmata sagedusega kõrvaltoimed: **Ravimisõltuvus**

- Lõik 4.4, alamlõik „Kuritarvitamine ja sõltuvus“

#### Võõrutussümptomid

**Pärast nii lühiajalist kui ka pikaajalist ravi gabapentiiniga on täheldatud võõrutussümptomeid. Võõrutussümptomid võivad tekkida varsti pärast ravi katkestamist, tavaliselt 48 tunni jooksul. Kõige sagedamini teatatud sümptomid on muuhulgas ärevus, unetus, iiveldus, valud, higistamine, treemor, peavalu, depressioon, ebatavalised aistingud, pearinglus ja halb enesetunne. Võõrutussümptomite teke pärast gabapentiini võtmise lõpetamist võib osutada ravimisõltuvusele (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb sellest ravi alguses teavitada. Gabapentiini võtmine on soovitatav lõpetada järk-järgult vähemalt 1 nädala jooksul, näidustusest olenemata (vt lõik 4.2).**

- Lõik 4.8

<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	kurnatus, palavik
Sage	perifeerne turse, ebatavaline kõnnak, asteenia, valu, halb enesetunne, gripisündroom
Aeg-ajalt	generaliseerunud turse
Teadmata	<i>võõrutusreaktsioon*</i> ( <i>enamasti ärevus, unetus, iiveldus, valud, higistamine</i> ), [...]

- Kirjeldus kõrvaltoimete tabeli all:

Kirjeldus kõrvaltoimete tabeli all:

**\*Pärast nii lühiajalist kui ka pikaajalist ravi gabapentiiniga on täheldatud võõrutussümptomeid. Võõrutussümptomid võivad tekkida varsti pärast ravi katkestamist, tavaliselt 48 tunni jooksul. Kõige sagedamini teatatud sümptomid on muuhulgas ärevus, unetus, iiveldus, valud, higistamine, treemor, peavalu, depressioon, ebatavalised aistingud, peeringlus ja halb enesetunne (vt lõik 4.4). Võõrutussümptomite teke pärast gabapentiini võtmise lõpetamist võib osutada ravimisõltuvusele (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb sellest ravi alguses teavitada. Gabapentiini võtmine on soovitatav lõpetada järk-järgult vähemalt 1 nädala jooksul, näidustusest olenemata (vt lõik 4.2).**

- Lõik 4.4:

Ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)

Epilepsiaavastaseid ravimeid, sealhulgas gabapentiini, kasutavatel patsientidel on täheldatud raskeid eluohtlikke süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone, nagu ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (vt lõik 4.8).

On oluline märkida, et ülitundlikkuse varased sümptomid, nagu palavik või lümfadenopaatia, võivad esineda juba enne nahalööbe ilmnemist. Nimetatud nähtude või sümptomite esinemisel tuleb patsienti kohe uurida. Kui muud põhjust nende nähtude või sümptomite esinemiseks ei ole võimalik kindlaks teha, tuleb ravi gabapentiiniga katkestada.

Masked nahakõrvaltoimed (Severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

**Gabapentiiniga seoses on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsiente nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest teavitada ning nende tekke suhtes hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi gabapentiiniga viivitamatult lõpetada ning kaaluda muud (asjakohast) ravi.**

**Kui patsiendil on gabapentiini kasutamisel tekkinud tõsine reaktsioon, näiteks SJS, TEN või DRESS, siis ei tohi sellel patsiendil enam kunagi taasalustada ravi gabapentiiniga.**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Naha- ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb muudetud järjekorras lisada järgmine kõrvaltoime:

Sagedus „teadmata“: Stevensi-Johnsoni sündroom, **toksiline epidermaalne nekrolüüs**, ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4), multiformne erütem, angioödeem, alopeetsia

## Pakendi infoleht

- Lõik 2:

### Rasedus

[...]

Rasedusaegsel kasutamisel võib gabapentiin põhjustada vastsündinu võõrutussümptomeid. See risk võib suurenedada, kui gabapentiini võetakse koos opioidsete valuvaigistitega (tugeva valu vastased ravimid).

- Lõik 2:

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne <tootenime> võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- [...]

**- Enne selle ravimi võtmist rääkige oma arstile, kui te olete kunagi väärtarvitanud alkoholi, retseptiravimeid või uimasteid või olnud neist sõltuv; see võib tähendada, et teil on suurem risk jääda <tootenimest> sõltuvusse.**

[...]

### Sõltuvus

**Mõned inimesed võivad <tootenimest> sõltuvusse jääda (vajadus ravimit edasi võtta). Neil võivad <tootenime> kasutamise lõpetamisel tekkida võõrutusnähud (vt lõik 3 „Kuidas <tootenime> võtta“ ja „Kui te lõpetate <tootenime> võtmise“). Kui te kardate, et võite <tootenimest> sõltuvusse jääda, siis rääkige kindlasti oma arstiga.**

**Kui te märkate <tootenime> võtmise ajal järgmisi nähte, siis võib see olla märgiks, et olete jäänud ravimist sõltuvusse.**

**- Teil on tunne, et peate võtma ravimit kauem, kui arst teile soovitas.**

**- Teil on tunne, et peate võtma ettenähtust suurema annuse.**

**- Te kasutate ravimit muudel põhjustel peale selle, milleks see teile välja kirjutati.**

**- Te olete teinud korduvaid edutuid katseid ravimi kasutamise lõpetada või seda piirata.**

**- Kui te lõpetate ravimi võtmise, tunnete end halvasti, võtmist taasalustades tunnete end aga paremini.**

**Kui märkate mõnda neist nähtudest, siis pidage nõu oma arstiga ja arutage teile kõige paremini sobivat ravi, sealhulgas seda, millal on mõistlik ravimi võtmise lõpetada ja kuidas seda ohutult teha.**

[...]

### 3. Kuidas <tootenime> võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. **Ärge võtke ravimit rohkem, kui teile välja kirjutati.**

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

##### Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- <Tootenimest> sõltuvusse jäämine (ravimisõltuvus)
- Lõik 3:

##### Kui te lõpetate <tootenime> võtmise

Ärge lõpetage Neurontini võtmist, kui arst ei ole käskinud seda teha. Ärge lõpetage <tootenime> võtmist järsult. Kui te tahate <tootenime> võtmise lõpetada, siis pidage esmalt nõu oma arstiga. Tema ütleb, kuidas seda teha. Ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult, minimaalselt 1 nädala jooksul. Kui te lõpetate Neurontini võtmise järsku või enne, kui arst seda teha käsib, suureneb krampihoogude tekkerisk. Pärast lühi- või pikaajalise ravi lõpetamist <tootenimega> peate arvestama, et teil võivad tekkida teatud kõrvaltoimed, nn võõrutusnähud. Nendeks on muuhulgas krambid, ärevus, unehäired, iiveldus, valu, higistamine, värinad, peavalu, masendus, ebatavalised aistingud, pearinglus ja üldine halb enesetunne. Need nähud avalduvad harilikult 48 tunni jooksul pärast <tootenime> võtmise lõpetamist. Kui teil tekivad võõrutusnähud, siis pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

##### PI lõik 4:

- Lõik 4:

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

##### Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

##### - <tootenimest> sõltuvusse jäämine (ravimisõltuvus)

Pärast lühi- või pikaajalise ravi lõpetamist <tootenimega> peate arvestama, et teil võivad tekkida teatud kõrvaltoimed, nn võõrutusnähud (vt „Kui te lõpetate <tootenime> võtmise“).

- Lõik 2

Väikesel hulgal inimestel, kes võtavad Neurontini, tekib allergiline reaktsioon või potentsiaalselt tõsine nahareaktsioon, mis võib ravimata jätmisel areneda palju tõsisemaks probleemiks. Kui te võtate <tootenime>, peate te sümptome teadma ning tähele panema.

Gabapentiiniga seoses on teatatud tõsistest nahalöövetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS). Lõpetage gabapentiini võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda sümptomit, mis on seotud lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega.

Pakendi infolehe lõiku 4 tuleb lisada järgmises sõnastuses esimene lõik järgmise pealkirja alla:

- Lõik 4

Lõpetage <tootenime> kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- kehatüvel naha tasapinnas olevad punakad märklauataolised või ringikujulised laigud, mille keskel on sageli villid, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas,



**suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs) võivad eelneada palavik ja gripilaadsed sümptomid;**

- **ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom või ülitundlikkuse sündroom ravimi suhtes).**

Pärast <tootenime> turuletulekut on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- rühm kõrvaltoimeid, mis võivad hõlmata turses lümfisõlmi (väikesed isoleeritud ja kõrgeenenud sõlmed naha all), palavikku, löövet ja maksapõletikku, mis tekivad koos

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek oktoobris 2022
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	27.11.2022
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	26.01.2023