

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto gabapentino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgus į turimus duomenis, įskaitant pateikus vaistinių preparatų į rinką gautas ataskaitas ir literatūros apžvalgas, nustatyta, kad pakanka įrodymų priežastiniam ryšiui tarp gabapentino poveikio vaisiui gimdoje ir naujagimių abstinencijos sindromo patvirtinti. Be to, gabapentino poveikis kartu su opioidais vaisiui gimdoje gali padidinti naujagimių abstinencijos sindromo riziką. Todėl *PRAC* siūlo atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Atsižvelgus į turimus duomenis, įskaitant pateikus vaistinių preparatų į rinką gautas ataskaitas, pacientams, kurie anksčiau neturėjo kokių nors medžiagų vartojimo sutrikimų, ir vartojantiems gydomąsias gabapentino dozes, taip pat gali pasireikšti piktnaudžiavimas ir priklausomybė nuo gabapentino. Todėl nuspręsta, kad reikia sugriežtinti įspėjimą dėl piktnaudžiavimo ir priklausomybės. Siūlomas gabapentino informacijos atnaujinimas atitinka ankstesnius pregabalino informacinių dokumentų atnaujinimus (žr. EMEA/H/C/000546/LEG/057 ir EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Remiantis naujausia literatūra, gabapentinoidų sukeliamas abstinencijos sindromas apibūdinamas kaip panašus į benzodiazepinų ir alkoholio abstinenciją. Gabapentinoidai gali sukelti didelę fizinę priklausomybę (toleranciją vaistiniam preparatui ir abstinencijos sindromą) ir psichologinės priklausomybės požymius, t. y. nenumaldomą norą vartoti toliau, vartojimo kontrolės praradimą, elgseną, siekiant gauti vaistinio preparato, – visa tai yra pagrindiniai priklausomybės požymiai (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Peržiūrėjęs 161 paciento, kurie anksčiau neturėjo psichikos ar kokių nors medžiagų vartojimo sutrikimų, atvejus, registruotojas Pfizer padarė išvadą, kad apie pasireiškusius abstinencijos simptomus pranešta nutraukus tiek trumpalaikį, tiek ilgalaikį gydymą.

Abstinencijos simptomai gali parodyti priklausomybę nuo vaistinio preparato ir yra kliniškai reikšmingi. Tačiau šiuo metu Preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.4 skyriuje nėra aiškaus įspėjimo apie galimus abstinencijos simptomus. *PRAC* vieningai sutaria, kad dabartinė informacija yra nepakankama, bei siūlo įtraukti informaciją PCS 4.4 ir 4.8 skyriuose, atitinkančią pregabalino informacinius dokumentus, įskaitant papildomus abstinencijos simptomus, aprašytus literatūroje ir gautus spontaniškais pranešimais.

Literatūroje ir registruotojo saugumo duomenų bazėje nurodyti pranešimai apie toksinės epidermio nekrolizės atvejus, kuriais negalima atmesti gabapentino vartojimo vaidmens. Stivenso-Džonsono sindromas įtrauktas į nepageidaujamų reakcijų lentelę vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gabapentino, informaciniuose dokumentuose nurodant, kad pasireiškimo dažnis nežinomas. Stivenso-Džonsono sindromas (SDS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) yra klinikinė būklė, kurios raiška kinta; jų patofiziologinis mechanizmas ir klinikinės charakteristikos yra tie patys, tačiau TEN apima didesnę kūno paviršiaus plotą (> 30 %). Klinikiniu požiūriu aiškus SDS ir TEN atskyrimas nelaikomas pagrįstu, nes ligos eigos metu galimas TEN išsivystymas iš SDS. Taip pat buvo pranešta apie vartojant gabapentiną kartu pasireiškusį SDS ir TEN atvejį. Todėl *PRAC* laikosi nuomonės, kad SDS ir (arba) TEN rizika turi būti atitinkamai nurodyta vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose ir turi sutapti su neseniai atnaujintais gabapentinoido pregabalino informaciniais dokumentais (farmakologinio budrumo signalo procedūra).

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl gabapentino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra gabapentino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gabapentino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius „Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis“

Nėštumas

...

Naujagimiams, kurių motinos jų besilaukdamas vartojo gabapentino, pastebėtas naujagimių abstinencijos sindromas. Gabapentino vartojimas kartu su opioidais nėštumo laikotarpiu gali padidinti naujagimių abstinencijos sindromo riziką. Naujagimius reikia atidžiai stebėti.

- 4.4 skyrius:

Netinkamas vartojimas, piktnaudžiavimas piktnaudžiavimo galimybės ir priklausomybė

Gabapentinas gali sukelti priklausomybę nuo vaistinio preparato, kuri gali atsirasti vartojant gydomasias dozes. Buvo pranešta apie piktnaudžiavimo ir netinkamo vartojimo atvejus. Pacientams, kurie anksčiau piktnaudžiavo kokiomis nors medžiagomis, gali būti didesnė netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo gabapentino rizika, todėl tokie pacientai gabapentiną turi vartoti atsargiai. Prieš skiriant gabapentiną, reikia atidžiai įvertinti paciento netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ar priklausomybės riziką.

Gabapentinu gydomus pacientus reikia stebėti dėl netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo gabapentino simptomų, tokių kaip tolerancijos vaistiniam preparatui išsivystymas, dozės didinimas ir elgsena, siekiant gauti vaistinio preparato.

Gabapentinui patekus į rinką buvo pranešta apie piktnaudžiavimo ir priklausomybės atvejus. Atidžiai įvertinkite pacientus, kurie anksčiau piktnaudžiavo vaistais, ir stebėkite, ar nėra galimo piktnaudžiavimo gabapentinu požymių, pvz., elgsenos, siekiant gauti vaistinio preparato, dozės didinimo ir tolerancijos vaistiniam preparatui išsivystymo.

- 4.8 skyrius:

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, kurios dažnis nežinomas, turi būti įtraukta prie OSK „Psichikos sutrikimai“: **Priklausomybė nuo vaistinio preparato**

- 4.4 skyrius, poskyris „Piktnaudžiavimas ir priklausomybė“

Abstinencijos simptomai

Nutraukus trumpalaikį ir ilgalaikį gydymą gabapentinu, nustatyta abstinencijos simptomų. Abstinencijos simptomų gali pasireikšti netrukus po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, paprastai per 48 val. Dažniausiai buvo pranešama apie tokius simptomus: nerimą, nemigą, pykinimą, skausmą, prakaitavimą, tremorą, galvos skausmą, depresiją, nenormalią savijautą, galvos svaigimą ir negalvumą. Abstinencijos simptomų atsiradimas nutraukus gabapentino vartojimą gali rodyti priklausomybę nuo vaistinio preparato (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, pacientui reikia nurodyti tokio reiškinio galimybę. Jeigu gabapentino vartojimą reikia nutraukti, rekomenduojama tai daryti palaipsniui, mažiausiai 1 savaitės laikotarpiu, nepriklausomai nuo indikacijos (žr. 4.2 skyrių).

- 4.8 skyrius

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas;
Dažnas	periferinė edema, nenormali eiseną, astenija, skausmas, negalavimas, gripą primenantys simptomai;
Nedažnas	generalizuota edema;
Dažnis nežinomas	<i>abstinencijos reakcijos* (dažniausi — nerimas, nemiga, pykinimas, skausmas, prakaitavimas), [...]</i>

- Aprašymas po nepageidaujamų reakcijų lentele:

Aprašymas po nepageidaujamų reakcijų lentele:

***Nutraukus trumpalaikį ir ilgalaikį gydymą gabapentinu, nustatyta abstinencijos simptomų. Abstinencijos simptomų gali pasireikšti netrukus po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, paprastai per 48 val. Dažniausiai buvo pranešama apie tokius simptomus: nerimą, nemigą, pykinimą, skausmą, prakaitavimą, tremorą, galvos skausmą, depresiją, nenormalią savijautą, galvos svaigimą ir negalvumą (žr. 4.4 skyrių). Abstinencijos simptomų atsiradimas nutraukus gabapentino vartojimą gali rodyti priklausomybę nuo vaistinio preparato (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, pacientui reikia nurodyti tokio reiškinio galimybę. Jeigu gabapentino vartojimą reikia nutraukti, rekomenduojama tai daryti palaipsniui, mažiausiai 1 savaitės laikotarpiu, nepriklausomai nuo indikacijos (žr. 4.2 skyrių).**

- 4.4 skyrius:

Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)

Taikant gydymą vaistiniais preparatais nuo epilepsijos, įskaitant gabapentiną, gauta pranešimų apie sunkias, gyvybei pavojingas, sisteminio padidėjusio jautrumo reakcijas, pvz., reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.8 skyrių).

Svarbu pažymėti, kad ankstyvieji padidėjusio jautrumo požymiai, tokie kaip karščiavimas ar limfadenopatija, gali pasireikšti tuomet, kai bėrimo dar nėra. Pasireiškus tokių požymių ar simptomų, paciento būklę reikia nedelsiant įvertinti. Jei negalima nustatyti alternatyvios požymių ar simptomų etiologijos, gabapentino vartojimą reikia nutraukti.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Taikant gydymą gabapentinu, gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Skiriant vaistinio preparato, pacientus reikia informuoti apie šiuos odos reakcijų požymius ir simptomus ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia tokios reakcijos. Jeigu pasireiškia šios reakcijos leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti gydymą gabapentinu ir apsvarstyti galimybę skirti kitą vaistinį preparatą (jeigu reikia).

Jei pacientui vartojant gabapentiną pasireiškė sunki reakcija, pvz., SDS, TEN ar DRESS, gydymo gabapentinu šiam pacientui atnaujinti negalima niekada.

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta prie OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ pakeista tvarka, kaip nurodyta toliau:

Dažnis – „Dažnis nežinomas“: Stivenso-Džonsono sindromas, **toksinė epidermio nekrolizė**, vaistinio preparato sukeltas bėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (žr. 4.4 skyrių), daugiaformė eritema, angioneurozinė edema, alopecija.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius:

Nėštumas

[...]

Gabapentiną vartojant nėštumo laikotarpiu, naujagimiams gali pasireikšti abstinencijos simptomų. Ši rizika gali padidėti, jei gabapentinas vartojamas kartu su opioidiniais analgetikais (vaistais, skirtais stipriam skausmui malšinti).

- 2 skyrius:

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>

- [...]

- **Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasakykite gydytojui, jeigu kada nors piktnaudžiavote alkoholiu, receptiniais vaistais ar narkotikais arba buvote nuo šių medžiagų priklausomi; tai gali reikšti, kad turite didesnę riziką tapti priklausomi nuo <vaistinio preparato pavadinimas>**.

[...]

Priklausomybė

Kai kurie žmonės gali tapti priklausomi nuo <vaistinio preparato pavadinimas> (jiems gali atsirasti poreikis toliau vartoti vaistą). Nustojus vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>, jiems gali atsirasti abstinencijos reiškinių (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>“ ir „Nustojus vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>“). Jei nerimaujate, kad galite tapti priklausomi nuo <vaistinio preparato pavadinimas>, svarbu pasitarti su gydytoju.

Jeigu vartodami <vaistinio preparato pavadinimas> pastebėjote bet kuri iš šių požymių, tai gali būti ženklas, kad tapote priklausomi:

- **Jums yra poreikis vartoti vaistą ilgiau nei nurodė jį išrašęs gydytojas;**

- **jaučiate, kad Jums reikia vartoti didesnę nei rekomenduojamą vaisto dozę;**

- **vartojate vaistą dėl kitų priežasčių, nei vaistas buvo skirtas;**

- **pakartotinai nesėkmingai bandėte nutraukti arba kontroliuoti vaisto vartojimą;**

- **nustoję vartoti vaistą jaučiatės blogai, o vėl pavartoję vaisto jaučiatės geriau.**

Jei pastebėjote bet kuri iš šių požymių, pasitarkite su gydytoju, kad aptartumėte geriausią gydymo būdą, įskaitant tai, kada tikslinga nustoti vartoti vaistą ir kaip tai padaryti saugiai.

[...]

3. Kaip vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. **Nevartokite didesnės vaisto dozės nei paskirta.**

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- **priklausomybė nuo <vaistinio preparato pavadinimas> („priklausomybė nuo vaisto“).**
- 3 skyrius:

Nustojus vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>

Nenustokite vartoti Neurontin, nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti <vaistinio preparato pavadinimas> staiga. Jei norite nustoti vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Jis nurodys, kaip tai padaryti. Jei gydymą reikia nutraukti, tai turi būti daroma palaipsniui, mažiausiai 1 savaitės laikotarpiu. Jeigu nutrauksite Neurontin vartojimą staigiai arba anksčiau nei liepė gydytojas, padidės priepuolių rizika. Turite žinoti, kad baigus trumpalaikį ar ilgalaikį gydymą <vaistinio preparato pavadinimas>, galite patirti tam tikrą šalutinį poveikį, taip vadinamus abstinencijos reiškinius. Galimi tokie reiškiniai: priepuoliai, nerimas, miego sutrikimai, šleikštulys (pykinimas), skausmas, prakaitavimas, drebulys, galvos skausmas, depresija, nenormali savijauta, galvos svaigimas ir prasta bendra savijauta. Šie reiškiniai paprastai pasireiškia per 48 valandas nustojus vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>. Jei patiriate abstinencijos reiškinių, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pakuotės lapelio 4 skyrius:

- 4 skyrius:

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- priklausomybė nuo <vaistinio preparato pavadinimas> („priklausomybė nuo vaisto“).

Turite žinoti, kad baigus trumpalaikį ar ilgalaikį gydymą <vaistinio preparato pavadinimas>, galite patirti tam tikrą šalutinį poveikį, taip vadinamus abstinencijos reiškinius (žr. „Nustojus vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>“).

- 2 skyrius

Mažai daliai Neurontin vartojančių žmonių pasireiškė alerginė reakcija arba galimai sunki odos reakcija, kurių negydant, būklė gali sunkėti. Jums reikia žinoti, į kokius simptomus atkreipti dėmesį vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>.

Gauta su gabapentino vartojimu susijusių pranešimų apie sunkius odos išbėrimus, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS). Pastebėję bent vieną iš simptomų, susijusių su šiomis 4 skyriuje aprašytais sunkiomis odos reakcijomis, nutraukite gabapentino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kaip pirmąją pakuotės lapelio 4 skyriaus pastraipą, po toliau nurodyta antrašte, reikia įrašyti šį tekstą:

- 4 skyrius

Pastebėję bent vieną iš toliau nurodytų simptomų, nutraukite <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- **rausvos neiškilusios į taikini panašios ar apskritos dėmės (centre dažnai atsiranda pūslė) liemens srityje, odos lupimasis, burnos, gerklės (ryklės), nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas. Prieš atsirandant tokiam sunkiam odos išbėrimui, pacientui gali pasireikšti karščiavimas ir gripą primenantys simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);**
- **išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas ar padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).**

<Vaistinio preparato pavadinimas> pateikus į rinką, buvo pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį:

- ~~šalutinis poveikis, kuris pasireiškia įvairiais simptomais, pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimu (pavieniais nedideliais po oda iškilusiais gumbais), karščiavimu, išbėrimu ir kepenų uždegimu vienu metu;~~

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2022 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022-11-27
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023-01-26