

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par gabapentīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus, tostarp pēcreģistrācijas ziņojumus un literatūras apskatu, ir pietiekami daudz pierādījumu par cēloņsakarību starp gabapentīna intrauterīnu iedarbību un jaundzimušo abstinences sindroma rašanos. Turklāt vienlaicīga intrauterīna gabapentīna un opioīdu iedarbība var palielināt jaundzimušo abstinences sindroma risku. Līdz ar to PRAC ierosina atjaunināt zāļu informāciju.

Ņemot vērā pieejamos datus, tostarp pēcreģistrācijas ziņojumus, gabapentīna ļaunprātīga izmantošana, kā arī atkarība no tā var rasties arī pacientiem, kuriem iepriekš nav bijušas vielu atkarības, un saistībā ar gabapentīna lietošanu terapeitiskās devās. Līdz ar to tiek uzskatīts, ka ir jāpastiprina brīdinājums par ļaunprātīgu zāļu lietošanu un atkarību. Ierosinātais gabapentīna informācijas atjauninājums ir saskaņā ar iepriekš veiktajiem pregabalīna zāļu informācijas atjauninājumiem saistībā ar šo jautājumu (lūdzu, skatīt EMEA/H/C/000546/LEG/057 un EMEA/H/C/003880/LEG/009).

Jaunākajā literatūrā gabapentīnoīdu abstinence ir aprakstīta kā līdzīga benzodiazepīnu un alkohola abstinencei. Gabapentīnoīdi var izraisīt ievērojamu fizisku atkarību (toleranci un abstinenci) un psiholoģiskas atkarības pazīmes, t. i., vēlmi pēc tiem, lietošanas kontroles zudumu, ar zāļu meklēšanu saistītu uzvedību – tās visas ir atkarības galvenās iezīmes (Evoy *et al.* 2021, Bonnet *et al.* 2022). Pārskatot 161 gadījumu pacientiem, kuriem anamnēzē nav psihisku traucējumu vai vielu atkarības, reģistrācijas apliecības īpašnieks Pfīzer secināja, ka, pārtraucot īslaicīgu un ilgstošu ārstēšanu, ir ziņots par abstinences simptomiem.

Abstinences simptomi ir klīniski nozīmīgi un var liecināt par atkarību no zālēm. Tomēr, tā kā skaidrs brīdinājums par iespējamiem abstinences simptomiem pašlaik zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā nav iekļauts, PRAC uzskata, ka pašreizējā informācija ir nepietiekama, un ierosina pievienot informāciju zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktos saskaņā ar zāļu informāciju par pregabalīnu, ietverot arī abstinences simptomus, kas aprakstīti literatūrā un spontānos gadījumu ziņojumos.

Literatūrā un reģistrācijas apliecības īpašnieka datubāzē par drošumu ir ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi, kuras gadījumā nevar izslēgt gabapentīna veicinošo lomu. Gabapentīnu saturošu zāļu aprakstā kā nevēlama blakusparādība ar biežumu “nav zināmi” ir norādīts Stīvena-Džonsona sindroms. Stīvena-Džonsona sindroms (*Steven-Johnson syndrome – SJS*) un toksiska epidermas nekrolīze – TEN) ir klīnisks stāvoklis ar plūstošām izpausmes pārejām; patofizioloģiskais mehānisms un klīniskais raksturojums ir vienāds, tomēr TEN aptver lielāku ķermeņa virsmas laukumu (> 30 %). No klīniskā viedokļa skaidra SJS un TEN diferenciacija netiek uzskatīta par pamatotu, jo slimības gaitā var notikt pāreja uz TEN. Saistībā ar gabapentīna lietošanu ir ziņots arī gadījums, kad SJS un TEN pārklājas. Līdz ar to PRAC uzskata, ka zāļu informācijā ir atbilstoši jāinformē par SJS/TEN risku, to saskaņojot ar nesen atjaunināto gabapentīnoīda pregabalīna zāļu informāciju (signālu procedūru).

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par gabapentīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu gabapentīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur gabapentīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

...

Ir ziņots par neonatālo abstinences sindromu jaundzimušajiem, kuri intrauterīni bija pakļauti gabapentīna iedarbībai. Vienlaicīga gabapentīna un opioīdu iedarbība grūtniecības laikā var palielināt neonatālā abstinences sindroma risku. Jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

- 4.4. apakšpunkts.

Aplamnieciskas, ļaunprātīgas lietošanas iespēja un atkarība

Gabapentīna lietošana terapeitiskās devās var izraisīt atkarību no zālēm. Saņemti ziņojumi par ļaunprātīgu un aplamniecisku lietošanu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir ļaunprātīga zāļu lietošana, var būt lielāks gabapentīna aplamnieciskas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas un atkarības risks, un šādiem pacientiem gabapentīns jālieto piesardzīgi. Pirms gabapentīna parakstīšanas rūpīgi jāizvērtē, vai pacientam ir aplamnieciskas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības risks.

Jāuzrauga, vai pacientiem, kuri tiek ārstēti ar gabapentīnu, nerodas gabapentīna aplamnieciskas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības simptomi, piemēram, tolerances attīstība, devas palielināšana un uzvedība saistīta ar zāļu meklēšanu.

Pēcreģistrācijas datubāzē ir uzkrāti ziņojumi par ļaunprātīgas lietošanas un atkarības gadījumiem. Uzmanīgi jānovērtē pacienti ar zāļu ļaunprātīgu lietošanu anamnēzē, jāvēro, lai konstatētu tādas iespējamās gabapentīna ļaunprātīgas lietošanas pazīmes kā zāļu meklēšana, devas palielināšana, tolerances attīstība

- 4.8. apakšpunkts.

Orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā “Psihiskie traucējumi” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības, ar biežumu “nav zināmi”: **atkarība no zālēm**

- 4.4. apakšpunkta sadaļā “Ļaunprātīga lietošana un atkarība”

Abstinences simptomi

Pārtraucot īslaicīgu un ilgstošu ārstēšanu ar gabapentīnu, ir novēroti abstinences simptomi. Abstinences simptomi var parādīties neilgi pēc lietošanas pārtraukšanas, parasti 48 stundu laikā. Visbiežāk ziņotie simptomi ir trauksme, bezmiegs, slikta dūša, sāpes, svīšana, trīce, galvassāpes, depresija, neparasta pašsajūta, reibonis un savārgums. Abstinences simptomu rašanās pēc gabapentīna lietošanas pārtraukšanas var liecināt par atkarību no zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacients par to ir jāinformē ārstēšanas sākumā. Ja gabapentīna lietošana ir jāpārtrauc, ieteicams to darīt pakāpeniski vismaz 1 nedēļas laikā neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- 4.8. apakšpunkts

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	nespēks, drudzis
Bieži:	perifēra tūska, patoloģiska gaita, astēnija, sāpes, savārgums, gripas sindroms
Retāk:	ģeneralizēta tūska
Nav zināmi:	<i>abstinences reakcijas* (galvenokārt trauksme, bezmiegs, slikta dūša, sāpes, svīšana), [...]</i>

- Apraksts zem blakusparādību tabulas:

Apraksts zem blakusparādību tabulas:

***Pārtraucot īslaicīgu un ilgstošu ārstēšanu ar gabapentīnu, ir novēroti abstinences simptomi. Abstinences simptomi var parādīties neilgi pēc lietošanas pārtraukšanas, parasti 48 stundu laikā. Visbiežāk ziņotie simptomi ir trauksme, bezmiegs, slikta dūša, sāpes, svīšana, trīce, galvassāpes, depresija, neparasta pašsajūta, reibonis un savārgums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abstinences simptomu rašanās pēc gabapentīna lietošanas pārtraukšanas var liecināt par atkarību no zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacients par to ir jāinformē ārstēšanas sākumā. Ja gabapentīna lietošana ir jāpārtrauc, ieteicams to darīt pakāpeniski vismaz 1 nedēļas laikā neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

- 4.4. apakšpunkts.

Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms — DRESS)

Smagas, dzīvību apdraudošas, sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas, kā zāļu radīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), novērotas pacientiem, kuri saņem zāles epilepsijas ārstēšanai, tai skaitā gabapentīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir svarīgi ņemt vērā, ka iespējamās tādas paaugstinātas jutības agrīnas izpausmes, kā drudzis un limfadenopātija gadījumos, kad izsitumi nav konstatēti. Ja parādās minētie simptomi vai pazīmes, pacienta stāvoklis jānovērtē nekavējoties. Ja nav iespējams noteikt cita veida etioloģiju šādu pazīmju vai simptomu rašanās gadījumā, gabapentīna lietošana jāpārtrauc.

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības (severe cutaneous adverse reactions – SCARs)

Saistībā ar ārstēšanu ar gabapentīnu ir ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SCARs), ieskaitot Stīvena-Džonsona sindromu (Stevens-Johnson syndrome – SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par to pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja parādās šo reakciju pazīmes un simptomi, gabapentīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (pēc nepieciešamības).

Ja, lietojot gabapentīnu, pacientam ir attīstījusies nopietna reakcija, piemēram, SJS, TEN vai DRESS, ārstēšanu ar gabapentīnu šim pacientam jebkurā laikā nedrīkst atsākt.

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā “Ādas un zemādas audu bojājumi” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības tālāk norādītajā izmainītajā secībā:

Biežums “nav zināmi”: Stīvena-Džonsona sindroms, **toksiska epidermas nekrolīze**, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (skatīt 4.4. apakšpunktu), multiformā eritēma, angioedēma, alopecija

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts.

Grūtniecība

[...]

Ja gabapentīnu lieto grūtniecības laikā, tas var izraisīt abstinences simptomus jaundzimušajiem. Risks var palielināties, ja gabapentīnu lieto kopā ar opioīdu analgētiķiem (zālēm stipru sāpju ārstēšanai).

- 2. punkts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- [...]

- Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja kādreiz esat launprātīgi lietojis alkoholiskos dzērienus, recepšu zāles vai narkotikas vai esat bijis atkarīgs no tiem; tas var nozīmēt, ka Jums ir lielāks risks kļūt atkarīgam no <zāļu nosaukums>.

[...]

Atkarība

Daži cilvēki var kļūt atkarīgi no <zāļu nosaukums> (nepieciešamības lietot šīs zāles). Pārtraucot lietot <zāļu nosaukums>, viņiem var rasties abstinences pazīmes (skatīt 3. punktu “Kā lietot <zāļu nosaukums>” un “Ja pārtraucat lietot <zāļu nosaukums>”). Ir svarīgi konsultēties ar ārstu, ja raizējaties, ka varētu kļūt atkarīgs no <zāļu nosaukums>.

Ja <zāļu nosaukums> lietošanas laikā ievērojat kādu no šādām pazīmēm, tas var liecināt, ka esat kļuvis atkarīgs.

- Jūtat nepieciešamību lietot zāles ilgāk, nekā ieteicis ārsts.

- Jūtat nepieciešamību lietot lielāku devu, nekā ieteikts.

- Jūs lietojat šīs zāles citam nolūkam, kuram tās netika parakstītas.

- Jūs esat atkārtoti neveiksmīgi mēģinājis pārtraukt vai kontrolēt zāļu lietošanu.

- Kad pārtraucat lietot zāles, jūtaties slikti, un, tiklīdz atkal lietojat zāles, jūtaties labāk.

Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, sazinieties ar ārstu, lai pārrunātu Jums labāko ārstēšanās veidu, ieskaitot to, kad var pārtraukt zāļu lietošanu un kā to izdarīt droši.

[...]

3. Kā lietot <zāļu nosaukums>

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. **Nelietojiet vairāk zāļu, nekā Jums parakstīts.**

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem

- Atkarības rašanās no <zāļu nosaukums> (zāļu atkarība)
- 3. punkts.

Ja pārtraucat lietot <zāļu nosaukums>

Nepārtrauciet lietot Neurontin, ja ārsts nav liecis to darīt. Nepārtrauciet lietot <zāļu nosaukums> pēkšņi. Ja vēlaties pārtraukt <zāļu nosaukums> lietošanu, vispirms pārrunājiet to ar ārstu. Ārsts konsultēs, kā to pareizi izdarīt. Ja ārstēšana tiek pārtraukta, tas jā dara pakāpeniski vismaz 1 nedēļas laikā. Ja Neurontin lietošana tiek pārtraukta pēkšņi vai pretēji ārsta norādījumiem, tas var palielināt krampju rašanās risku. Jums jāzina, ka, pārtraucot īslaicīgu vai ilgstošu ārstēšanu ar <zāļu nosaukums>, Jums var rasties noteiktas blakusparādības, ko dēvē par abstinences pazīmēm. Šīs pazīmes var būt krampji, trauksme, miega traucējumi, slikta dūša (nelabums), sāpes, svišana, trīce, galvassāpes, depresija, neparasta pašsajūta, reibonis un vispārēja slikta pašsajūta. Parasti šīs pazīmes parādās 48 stundu laikā pēc <zāļu nosaukums> lietošanas pārtraukšanas. Ja Jums rodas abstinences pazīmes, Jums jāsazinās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas instrukcijas 4. punkts.

- 4. punkts.

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem

- atkarības rašanās no <zāļu nosaukums> (zāļu atkarība)

Jums jāzina, ka, pārtraucot īslaicīgu vai ilgstošu ārstēšanu ar <zāļu nosaukums>, Jums var rasties noteiktas blakusparādības, ko dēvē par abstinences pazīmēm (skatīt sadaļu “Ja pārtraucat lietot <zāļu nosaukums>”).

- 2. punkts.

Nelielam skaitam pacientu, kuri lietoja Neurontin, novēroja alerģisku reakciju vai iespējami nopietnu ādas reakciju, kas, laikus neārstēta, var pāraugt daudz smagākā stāvoklī. Jums jāzina simptomi, kuriem <zāļu nosaukums> lietošanas laikā jāpievērš uzmanība.

Saistībā ar gabapentīnu ir ziņots par smagiem izsitumiem uz ādas, ieskaitot Stīvena-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS). Pārtrauciet gabapentīna lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja novērojat kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām, kuras aprakstītas 4. punktā.

Lietošanas instrukcijas 4. punkta pirmajā rindkopā zem tālāk norādītā virsraksta jāpievieno šāds teksts.

- 4. punkts.

Pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja novērojat kādu no šādiem simptomiem:

- **sarkanīgi, līdzieni, mērķim līdzīgi vai apļveida plankumi uz rumpja, bieži vien to centrā ir pūslīši, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šādiem nopietniem ādas izsitumiem var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvena-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze);**
- **plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms).**

<zāļu nosaukums> pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām:

- ~~Vairākas vienlaikus noritošas blakusparādības, kuru izpausmes ir pietūkuši limfmezgli (izolēti, nelieli zemādas pietūkumi), drudzis, izsitumi un aknu iekaisums~~

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2022. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2022. gada 27. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2023. gada 26. janvāris