

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu  
izmaiņu pamatojums**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par metadona PADZ, zinātniskie secinājumi ir šādi:

### **Opioīdu toksicitāte zīdaiņiem, kuri to uzņem ar mātes pienu**

Publicētajā literatūrā ir aprakstīti nopietnu blakusparādību gadījumi zīdaiņiem, kuri uzņēmuši metadonu ar mātes pienu. Ziņoto toksicitātes un sevišķi letālo iznākumu kopskaits ar mātes pienu barotajiem zīdaiņiem saglabājas ļoti zems un noteikt cēloņsakarību ir grūti citu jaucējfaktoru vai predisponējošu faktoru dēļ. Aprakstīto gadījumu skaits ir nepietiekams, lai atbalstītu attiecīgas izmaiņas zāļu informācijā. Tomēr, zāļu informācijā parasti nav iekļauts risku mazinošs padoms mātēm saistībā ar nepieciešamību novērot blakusparādības ar krūti barotajiem zīdaiņiem un tikai dažu zāļu informācijā ir uzsvērtā nepieciešamība novērot sedācijas pazīmes. Neskatoties uz ierobežotajiem pieejamajiem datiem, tiek uzskatīts, ka piesardzības nolūkos būtu jāpapildina zāļu informācija par lietošanu krūts barošanas laikā, lai nodrošinātu mātēm saskaņotas vadlīnijas par nepieciešamību uzmanīgi novērot zīdaiņus krūts barošanas periodā.

### **Mijiedarbības ar serotonīnērģiskām zālēm**

Tika atzīmēts arī palielināts publicēto literatūras avotu skaits, kas apraksta serotonīna sindromu metadona lietotājiem, un metadona lomu šajos gadījumos nevar izslēgt. Turklāt, tādi sintētiskie piperidīna opioīdi kā metadons ir vāji serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, kas var paaugstināt serotonīna līmeni. Pamatojoties uz šiem datiem, ir ieteicams papildināt zāļu apraksta 4.5. apakšpunktu (un attiecīgo LI sadaļu).

### **Virsnieru mazspēja**

Medicīniskajā literatūrā ir publicēti vairāki ticami metadona izraisītas virsnieru mazspējas mehānismi, kas apstiprina pieņēmumu, ka opioīdu lietošana var mijiedarboties ar hipotalāma-hipofīzes ceļiem un var būt saistīta ar samazinātu glikokortikoīdu atbildes reakciju uz akūtu HHV (hipotalāma-hipofīzes-virsnieru) ass aktivēšanu. AKTH (adrenokortikotropais hormons) mediēta kortizola izdalīšanās bija ievērojami zemāka hroniskiem metadona lietotājiem, kas liek domāt, ka hroniska opiātu lietošana var izsmelt AKTH/bēta–endorfīna sistēmu, izraisot sekundāro hipoadrenalismu. Ir ieteicams atjaunināt visu zāļu aprakstu 4.4. apakšpunktu un attiecīgo LI sadaļu, pievienojot brīdinājumu, ka opioīdu saturošie pretsāpju līdzekļi var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kam nepieciešama uzraudzība un glikokortikoīdu aizstājterapija.

### **Pazemināts dzimumhormonu līmenis**

Dati liecina, ka lielākā daļa opioīdu, ja tos lieto ilgstoši, spēj izraisīt hipogonādismu ar seksuālās disfunkcijas simptomiem vai bez tiem. Parastās izpausmes ir libido samazināšanās, erektilā disfunkcija, amenoreja, kuri minēti vairuma zāļu aprakstu 4.8. apakšpunktā. Ticams darbības mehānisms, jau minētie ieteicamie termini un attiecīgas publikācijas literatūrā sniedz pietiekamu pamatu, lai ieteiktu zāļu apraksta 4.4. apakšpunkta un attiecīgo LI papildināšanu metadonu saturošām zālēm.

### **Hipoglikēmija**

Ziņošanas periodā tika izdotas vairākas publikācijas, kurās minēti nopietni hipoglikēmijas gadījumi saistībā ar metadona pārdozēšanu vai devas palielināšanu, dažās no kurām ir pierādīta cieša saistība starp metadona iedarbību un hipoglikēmiju. Skaidra devas/atbildes reakcijas līkne ir acīmredzama un citiem opioīdiem līdzīga iedarbība netika novērota. Tāpēc ir ieteicams atjaunot zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 4.9. apakšpunktu un attiecīgo LI sadaļu ar ieteicamo terminu – hipoglikēmija.

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 metadonu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu metadonu, 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 metadonu, 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**

Ieteicamas šādas izmaiņas zāļu informācijā, kas satur aktīvo vielu metadonu un tiek sistēmiski uzņemtas (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ir ~~pasvītrots~~):

## **1. Opioidu toksicitāte zīdaiņiem, kuri to uzņem ar mātes pienu**

### **Zāļu apraksts**

4.6. apakšpunkts. Barošana ar krūti

Metadons nelielos daudzumos izdalās mātes pienā. Pieņemot lēmumu par barošanas ar krūti ieteikšanu, jāņem vērā klīniskā speciālista padoms un jāapsver, vai sieviete lieto stabilu uzturošo metadona devu un vai viņa turpina lietot neatļautas vielas. Ja apsver barošanu ar krūti, metadona devai jābūt pēc iespējas mazākai. Zāļu parakstītājiem jāiesaka ar krūti barojošām mātēm uzraudzīt, vai zīdaiņim neparādās sedācija un elpošanas grūtības un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, tiklīdz tas notiek. Lai gan metadona daudzums, kas izdalās mātes pienā, ir nepietiekams, lai pilnīgi nomāktu atcelšanas simptomus ar krūti barotiem zīdaiņiem, tas var mazināt jaundzimušā atcelšanas sindroma smagumu. Ja nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti, tas jā dara pakāpeniski, jo pēkšņa zīdīšanas pārtraukšana var pastiprināt atcelšanas simptomus zīdaiņiem.

### **Lietošanas instrukcija:**

2. punkts

Grūtniecība un barošana ar krūti

Konsultējieties ar ārstu, ja barojat bērnu ar krūti vai domājat barot bērnu ar krūti metadona lietošanas laikā, jo tas var ietekmēt Jūsu bērnu. Uzraugiet, vai Jūsu bērnam neparādās neierastas pazīmes vai simptomi, piemēram, pastiprināta miegainība (lielāka nekā parasti), apgrūtināta elpošana vai ļenganums. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem.

2. Virsnieru mazspēja

### **Zāļu apraksts**

4.4. apakšpunkts

### **Virsnieru mazspēja**

Opioidie pretsāpju līdzekļi var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kam nepieciešama uzraudzība un glikokortikoīdu aizstājterapija. Virsnieru mazspējas simptomi var ietvert sliktu dušu, vemšanu, ēstgribas zudumu, nogurumu, vājumu, reiboni vai pazeminātu asinsspiedienu.

## Lietošanas instrukcija

### 2. punkts. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vaicājiet ārstam vai farmaceitam, ja, lietojot X, Jums parādās kāds no šādiem simptomiem:

- **Vājums, nespēks, ēstgribas zudums, slikta duša, vemšana vai pazemināts asinsspiediens. Tas var norādīt uz to, ka virsnieres ražo pārāk maz hormona kortizola un Jums var būt nepieciešams papildus lietot hormonu.**

### 3. Pazemināts dzimumhormonu līmenis

#### **Zāļu apraksts**

##### 4.4. apakšpunkts

#### **Pazemināts dzimumhormonu līmenis un paaugstināts prolaktīna līmenis**

**Opioīdu pretsāpju līdzekļu ilgstoša lietošana var būt saistīta ar pazeminātu dzimumhormonu līmeni un paaugstinātu prolaktīna līmeni. Simptomi ietver samazinātu libido, impotenci vai amenoreju.**

## Lietošanas instrukcija

### 2. punkts. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**Ilgstoša opioīdu lietošana var izraisīt pazeminātu dzimumhormonu līmeni un paaugstinātu hormona prolaktīna līmeni. Sazinieties ar ārstu, ja Jums parādās tādi simptomi kā samazināts libido, impotence vai menstruācijas zudums (amenoreja).**

### 4. Mijiedarbības ar serotonīnerģiskām zālēm

#### **Zāļu apraksts**

##### 4.5. apakšpunkts

#### **Serotonīnerģiskās zāles**

**Serotonīnerģiskais sindroms var rasties, vienlaicīgi lietojot metadonu ar petidīnu, monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoriem un serotonīna līdzekļiem, piemēram, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna/norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI) un triciklisko antidepresantu (TCA). Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa**

izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, nervu un muskuļu traucējumus un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

### **Lietošanas instrukcija**

2. punkts. Citas zāles un metadons

Blakusparādību risks palielinās, ja lietojat metadonu kopā ar antidepresantiem (piemēram, citaloprāmu, duloksetīnu, escitaloprāmu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu, venlafaksīnu, amitriptilīnu, klomipramīnu, imipramīnu, nortriptilīnu). Sazinieties ar ārstu, ja Jums parādās tādi simptomi kā:

- psihiskā stāvokļa izmaiņas (piem., uzbudinājums, halucinācijas, koma),
- ātrs sirdsdarbība, nestabils asinsspiediens, drudzis,
- pārmērīgi refleksi, traucēta koordinācija, muskuļu stīvums,
- kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta duša, vemšana, caureja).

5. [Hipoglikēmija](#)

### **Zāļu apraksts**

4.4. [apakšpunkts](#)

### **Hipoglikēmija**

**Saistībā ar metadona pārdozēšanu vai devas palielināšanu tika novērota hipoglikēmija. Palielinot devu, ir ieteicams regulāri kontrolēt cukura līmeni asinīs (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu)**

4.8. [apakšpunkts](#)

Vielmaiņas un uztures traucējumi – orgānu sistēmu klasifikācija

**Hipoglikēmija (biežums nav zināms).**

4.9. [apakšpunkts](#)

**Ziņots par hipoglikēmiju.**

### **Lietošanas instrukcija**

3. punkts. Ja esat lietojis X vairāk nekā noteikts

Tas var izraisīt **zemu cukura līmeni asinīs**

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

**Biežums nav zināms: zems cukura līmenis asinīs**

### **III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**



## Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2020. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2020. gada 15. marts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2020. gada 14. maijs