

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

Opioidų toksinis poveikis naujagimiams dėl ekspozicijos per motinos pieną

Remiantis 2019 m. kovo mėnesį paskelbtomis *PRAC* rekomendacijomis, inovacinių levometadono ir metadono vaistinių preparatų registruotojams buvo nurodyta pateikti kritinę analizę dėl rizikos naujagimiams, kuriems pasireiškia vaistinių preparatų ekspozicija per motinos pieną. Remiantis trimis su levometadonu susijusiais atvejais, pakankamai duomenų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (*NRV*) naujagimiams, kuriems pasireiškia bendrovės gaminamo vaistinio preparato levometadono ekspozicija per motinos pieną, gauti negalima. Kita vertus, iš mokslinėje literatūroje paskelbtų atvejų gaunama duomenų apie metadono poveikį.

Vis dėlto, kaip pabrėžta lygiagrečiai atliktame periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo įvertinime *PSUSA/00002004/201905*, paskelbti duomenys apima praneštus atvejus, kai naujagimiams metadono ekspozicija per motinos pieną buvo susijusi su sunkiais nepageidaujamais reiškiniais. Bendras praneštų toksinio poveikio ir ypač mirtinų atvejų skaičius žindomiems kūdikiams išlieka ypač mažas ir nustatyti priežastinį ryšį yra labai sunku, kadangi buvo daug kitų iškraipiančiųjų ar riziką didinančių veiksnių. Pateikti atvejai yra laikomi nepakankamais, kad būtų galima paremti bet kokią su šiuo klausimu susijusį vaistinio preparato informacinių dokumentų atnaujinimą. Vis dėlto, riziką mažinanti rekomendacija motinoms stebėti, ar žindomiems kūdikiams nepasireiškia nepageidaujamo poveikio, įprastai nėra paminėta vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose ir tik kai kuriems vaistiniams preparatams nurodoma, kad būtinas stebėjimas dėl slopinamojo poveikio. Nepaisant turimų duomenų trūkumų, manoma, kad reikia atnaujinti metadono (raceminio levometadono ir dekstrometadono mišinio) informacinius dokumentus dėl vartojimo žindymo laikotarpiu.

Kadangi buvo nustatyta, kad levometadonas gali patekti į motinos pieną, rekomenduojama atnaujinti ir levometadono informacinius dokumentus.

Sąveika su serotonerginiais vaistiniais preparatais

PASP apimamu laikotarpiu *JAV* Vaistų ir maisto administracija (*FDA*) paskelbė saugumo pranešimą dėl serotonino sindromo pasireiškimo visai opioidinių skausmą malšinančių vaistinių preparatų klasei. Daug registruotojų atnaujino savo vaistinių preparatų informacinius dokumentus atsižvelgdami į šį *FDA* pranešimą. Metadono vartojimo ir serotoninio sindromo pasireiškimo atvejų nustatyta *EudraVigilance* duomenų analizės sistemoje (*EVDAS*), o visais atvejais kartu vartotas (-i) ir kitas (-i) vaistinis (-iai) preparatas (-ai), pvz., selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (*SSRI*), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (*SNRI*), tricikliai antidepresantai (*TCA*) ar draudžiamos medžiagos. Be to, pastebėtas ir didėjantis mokslinės literatūros duomenų kiekis apie serotonino sindromo atvejus metadono vartotojams, o metadono įtakos šiais atvejais paneigti negalima. Be to, sintetiniai piperidino opioidai (pvz., metadonas) yra silpni serotonino reabsorbcijos inhibitoriai ir gali didinti serotonino kiekį. Remiantis šiais duomenimis, *PRAC* sutiko, kad rekomenduojama atnaujinti metadono, kaip raceminio levometadono ir dekstrometadono mišinio, preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.5 skyrių ir pakuotės lapelį (*PL*).

Antinksčių nepakankamumas

PASP apimamu laikotarpiu *FDA* paskelbė saugumo pranešimą dėl antinksčių nepakankamumo pasireiškimo visai opioidinių skausmą malšinančių vaistinių preparatų klasei. Daug metadono registruotojų atnaujino savo vaistinių preparatų informacinius dokumentus atsižvelgdami į šį *FDA*

pranešimą. Daugumoje PCS yra įspėjimas dėl antinksčių nepakankamumo pasunkėjimo rizikos pacientams, kuriems jau yra antinksčių žievės nepakankamumas. *EVDAS* yra 8 atvejai (2 spontaniai pranešimai ir 6 atvejai iš mokslinės literatūros), kuriuose nurodomas su metadono vartojimu susijęs antinksčių nepakankamumas.

Atskirų atvejo saugumo pranešimų ir paskelbtos mokslinės literatūros duomenys yra riboti, tačiau medicininėje mokslinėje literatūroje paskelbta informacijos apie keletą tikėtinų metadono sukeliama antinksčių nepakankamumo pasireišimo mechanizmų, paremiančių galimybę, kad opioidų vartojimas gali sukelti poveikį pagumburio-hipofizės mechanizmams ir būti susijęs su sumažėjusiu gliukokortikoidų atsaku į ūminį pagumburio-hipofizės-antinksčių (*HPA*) sistemos aktyvinimą. Adenokortikotropinio hormono (AKTH) sukeltas kortizolio išsiskyrimas ilgai metadoną vartojančių pacientų organizme buvo reikšmingai mažesnis, o tai rodo, kad ilgalaikis opioidų vartojimas gali išsekinti AKTH/betaendorfino sistemą ir taip sukelti antrinę hipoadrenalizmą. 5 priklausomybę turintiems ir metadonu gydytiems pacientams buvo nustatytas sumažėjęs kortizolio išsiskyrimas po AKTH stimuliacijos. Laikydamasis panašaus požiūrio kaip ir morfino vartojimo atveju bei atsižvelgdamas į galimos rizikos sunkumą, *PRAC* sutiko rekomenduoti atnaujinti metadono, kaip raceminio levometadono ir dekstrometadono mišinio, PCS 4.4 skyrių (ir PL), įtraukiant įspėjimą, kad opioidiniai analgetikai gali sukelti grįžtamą antinksčių nepakankamumą, dėl kurio būtinas stebėjimas ir pakeičiamoji terapija gliukokortikoidais.

Lytinių hormonų kiekio sumažėjimas

PASP apimamu laikotarpiu *FDA* paskelbė saugumo pranešimą dėl lytinių hormonų kiekio sumažėjimo visai opioidinių skausmą malšinančių vaistinių preparatų klasei. Daug registruotojų atnaujino savo vaistinių preparatų informacinius dokumentus atsižvelgdami į šį *FDA* pranešimą. Opioidai (ir endogeniniai, ir egzogeniniai) gali jungtis prie opioidinių receptorių, visų pirma pagumburyje ir galbūt hipofizėje bei lytinėse liaukose, ir keisti lytinių liaukų funkciją. Duomenys rodo, kad dauguma opioidų ilgalaikio vartojimo atveju gali sukelti hipogonadizmą (kai pasireiškia lytinės disfunkcijos simptomų arba jų nepasireiškia). Spontaninių pranešimų duomenis vertinti yra sunkiau dėl pranešimų pobūdžio ir tikėtinų iškraipiančiųjų veiksnių. Toks poveikis dažnai pasireiškia susilpnėjusiu lytiniu potraukiu, erekcijos sutrikimu ir amenorėja, o tai jau yra paminėta daugelyje peržiūrėtų PCS 4.8 skyriuje. Tikėtini poveikio mechanizmai, jau išvardyti rekomenduojami reiškiniai terminai (*PT*) ir atitinkamos mokslinės literatūros publikacijos pateikia pakankamą pagrindimą rekomenduoti atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metadono, PCS 4.4 skyrių. *PRAC* tokius atnaujinimus rekomenduoja ir levometadonui.

Hipoglikemija

Vertinamu pranešimų laikotarpiu paskelbta daug mokslinių straipsnių, nurodančių su metadono perdozavimu ar dozės didinimu susijusius sunkios hipoglikemijos atvejus, o kai kuriais atvejais nustatytas stiprus ryšys tarp metadono ekspozicijos ir gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimo bei reikšmingo hipoglikemijos dažnio padidėjimo. Nustatyta, kad poveikis būna panašus metadono vartojant ir į veną, ir per burną. Nustatyta aiški dozės ir atsako priklausomybės kreivė, be to, panašaus poveikio vartojant kitus opioidus nenustatyta, ir tai rodo, kad toks poveikis gali būti specifinis metadonui. Santykinai ilgas metadono pusinės eliminacijos laikas, palyginti su kitų opioidų rodmeniu, gali rodyti mechanizmą, susijusį su nuolatiniu jo poveikiu *HPA* sistemai, tačiau būtini papildomi tyrimai. Atsižvelgiant į didelę publikacijų, kuriose nurodyti su metadono perdozavimu ar dozės didinimu susijusios sunkios hipoglikemijos atvejai, skaičių analizuojamu pranešimų laikotarpiu, rekomenduojama atnaujinti PCS 4.4, 4.8 ir 4.9 skyrius (ir atitinkamai atnaujinti PL) nurodant rekomenduojamą terminą hipoglikemiją. *PRAC* tokius atnaujinimus rekomenduoja ir levometadonui.

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 levometadono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra levometadono, 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 levometadono, 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~~)

1. Opioidų toksinis poveikis naujagimiams dėl ekspozicijos per motinos pieną

Preparato charakteristikų santrauka

4.6 skyrius. Žindymo laikotarpis

Levometadono nedideliais kiekiais išsiskiria į motinos pieną.

Vartojant levometadono, sprendimas rekomenduoti žindyti turi būti priimtas atsižvelgiant į klinikinio specialisto patarimus ir įvertinus, ar moteris vartoja stabilią levometadono dozę ir ar ji toliau vartoja kokių nors draudžiamų medžiagų. Jei svarstoma žindyti, levometadono dozė turi būti kiek įmanoma mažesnė. Vaistinį preparatą skiriantis specialistas žindančiai moteriai turi patarti stebėti naujagimį, ar nepasireiškia slopinamasis poveikis bei pasunkėjęs kvėpavimas, ir, jei jis pasireiškia, nedelsiant kreiptis į medikus. Nors su motinos pienu išsiskiriančio levometadono kiekis nėra pakankamas, kad žindomiems kūdikiams būtų visiškai užslopinti nutraukimo simptomai, tai gali palengvinti naujagimio abstinencijos sindromą. Jei reikia nutraukti žindymą, tai būtina daryti laipsniškai, nes staigus žindymo nutraukimas gali sustiprinti nutraukimo simptomus kūdikiui.

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei levometadono vartojimo laikotarpiu žindote kūdikį ar planuojate žindyti, pasitarkite su gydytoju, nes tai gali sukelti poveikį Jūsų vaikui. Kūdikį būtina stebėti, ar neatsiranda neįprastų požymių ir simptomų, tokių kaip sustiprėjęs mieguistumas (stipresnis nei įprasta), kvėpavimo pasunkėjimas ar glebumas. Jei pastebėsite bet kurį iš šių simptomų, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

2. Antinksčių nepakankamumas

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Antinksčių nepakankamumas

Opioidai gali sukelti grįžtamąjį antinksčių nepakankamumą, dėl kurio būtinas stebėjimas ir pakeičiamoji terapija gliukokortikoidais. Galimi antinksčių nepakankamumo simptomai yra pykinimas, vėmimas, apetito netekimas, nuovargis, silpnumas, svaigulys ar sumažėjęs kraujospūdis.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei vartojant X pasireikš bet kuris iš toliau paminėtų simptomų.

- **Silpnumas, nuovargis, apetito stoka, pykinimas, vėmimas ar sumažėjęs kraujospūdis. Tai gali būti nepakankamos hormono kortizolio gamybos antinksčiuose simptomas ir gali prireikti pakeičiamojo gydymo hormonais.**

3. Lytinių hormonų kiekio sumažėjimas

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Sumažėjęs lytinių hormonų kiekis ir padidėjęs prolaktino kiekis

Ilgalaikis opioidų vartojimas gali būti susijęs su sumažėjusiu lytinių hormonų kiekiu ir padidėjusiu prolaktino kiekiu. Galimi simptomai yra sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija ar amenorėja.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ilgalaikis opioidų vartojimas gali sumažinti lytinių hormonų kiekį ir padidinti hormono prolaktino kiekį. Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškia tokių simptomų kaip sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija ar menstruacijų nebuvimas (amenorėja).

4. Sąveika su serotonerginiais vaistais

Preparato charakteristikų santrauka

4.5 skyrius

Serotonerginiai vaistai

Metadoną (raceminį levometadono ir dekstrometadono mišinį) vartojant kartu su petidinu, monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais ir serotonerginiais preparatais, tokiais kaip selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir tricikliai antidepresantai (TCA), gali pasireikšti serotonerginis sindromas. Galimi serotonino sindromo simptomai yra psichinės būklės pokyčiai, autonominės nervų sistemos nestabilumas, nervų ir raumenų sistemos sutrikimai ir (arba) virškinimo trakto sutrikimų simptomai.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kiti vaistai ir levometadonas

Šalutinio poveikio rizika padidėja, jei kartu su levometadonu vartojami antidepresantai (pvz., citalopramas, duloksetinas, escitalopramas, fluoksetinas, fluvoksaminas, paroksetinas, sertralinas, venlafaksinas, amitriptilinas, klomipraminas, imipraminas, nortriptilinas). Jei pasireikš toliau išvardytų simptomų, kreipkitės į gydytoją.

- Psichinės būklės pokyčiai (pvz., sujaudinimas, haliucinacijos, koma)
- Dažnas širdies plakimas, nestabilus kraujospūdis, karščiavimas
- Refleksų sustiprėjimas, sutrikusi koordinacija, raumenų sustingimas
- Virškinimo trakto sutrikimų simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas)

5. Hipoglikemija

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Hipoglikemija

Stebėta su metadono (raceminio levometadono ir dekstrometadono mišinio) perdozavimu ar dozės didinimu susijusios hipoglikemijos atvejų. Dozės didinimo laikotarpiu rekomenduojama reguliariai tirti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius)

4.8 skyrius

Organų sistemų klasė „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“

Hipoglikemija (dažnis nežinomas).

4.9 skyrius

Pranešta apie hipoglikemijos atvejus.

Pakuotės lapelis

3 skyrius. Ką daryti pavartojus per didelę levometadono dozę?

Tai gali sukelti **cukraus kiekio kraujyje sumažėjimą**.

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas: sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020-03-15
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020-05-14