

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.

Vykdamas lygiagrečią *PASP* procedūrą ir atsižvelgiant į naujus kitų opioidinių preparatų informacijos naujinimus, reikia atlikti tam tikrus metadono PCS pakeitimus. Kadangi metadonas yra raceminis levometadono ir dekstrometadono mišinys, laikomasi nuomonės, kad taip pat reikia pakeisti levometadono informaciją.

Atsižvelgdamas į turimus, mokslinėje literatūroje paskelbtus ir neseniai atliktais kitų opioidų *PASP* įvertinimais gautus, duomenis, susijusius su piktnaudžiavimu vaistais ir priklausomybe nuo jų (opioidų vartojimo sutrikimu), *PRAC* laikosi nuomonės, kad reikia dar labiau sugriežtinti įspėjimą dėl piktnaudžiavimo vaistais ir galimos priklausomybės nuo jų. Įvairių nacionalinių PCS 4.8 skyriuje apie priklausomybę rašoma nenuosekliai. Priklausomybė visose PCS turi būti minima 4.8 skyriuje OSK „Psichikos sutrikimai“. Pagal turimus duomenis priklausomybės dažnio apskaičiuoti negalima, tad dažnio šiuo metu priskirti negalima ir jį reikia nurodyti kaip nežinomą.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su netyčiniu suvartojimu vaikų populiacijoje, *PRAC* taip pat laikosi nuomonės, kad reikia pakoreguoti pakuotės lapelį, siekiant pabrėžti galimas sunkias netyčinio suvartojimo pasekmes ir tinkamo laikymo svarbą.

Be to, remdamasis poregistracinių atvejų pranešimais bei moksline literatūra ir atsižvelgdamas į esamus duomenis kitų preparatų informaciniuose dokumentuose, *PRAC* laikosi nuomonės, kad reikia atnaujinti PCS 4.5 skyrių, siekiant nurodyti vaistinių preparatų sąveiką su gabapentinoidais ir kanabinoidais, atitinkamai atnaujinant ir PL.

Atsižvelgdamas į turimus, mokslinėje literatūroje pateikiamus, duomenis dėl toksinės leukoencefalopatijos, susijusios su metadono perdozavimu, *PRAC* laikosi nuomonės, kad reikia atnaujinti 4.9 skyrių nurodant tai kaip ūminio perdozavimo simptomą.

PRAC taip pat laikosi nuomonės, kad mokslinėje literatūroje pateikti ir su savanoriškai pranešimais gauti duomenys dėl centrinės miego apnėjos (CMA) rizikos bei galima veikimo mechanizmas rodo, kad priešastinis levometadono ryšys su centrine miego apnėja pagrįstai galimas, todėl mano, jog reikia atnaujinti PCS 4.4 ir 4.8 skyrius ir atitinkamai pakeisti PL.

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 atėityje 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

4.2 skyrius (kai levometadonas registruotas skausmo malšinimo indikacijai)

Vartojimo metodas

...

Vartojimo tikslai ir nutraukimas

Prieš pradėdant gydymą [preparato pavadinimas], su pacientu reikia aptarti gydymo strategiją, įskaitant vartojimo trukmę ir tikslus, sutinkamai su skausmo valdymo gairėmis. Gydymo metu gydytojas turi dažnai kontaktuoti su pacientu ir įvertinti tolesnio gydymo poreikį, apsvarstyti vartojimo nutraukimo galimybę ir esant poreikiui peržiūrėti dozavimą. Jeigu pacientui daugiau nereikali gydymo levometadonu, gali būti pravartu palaipsniui mažinti dozę, kad būtų išvengta vartojimo nutraukimo (abstinencijos) simptomų (žr. 4.4 skyrių). Jeigu skausmas valdomas nepakankamai, reikia apsvarstyti atsparumo ir pagrindinės ligos progresavimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

4.4 skyrius (visiems registracijos atvejams, jeigu nenurodyta kitaip)

Polinkis / atsparumas / priklausomybė **Opioidų vartojimo sutrikimas (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)**

Levometadonas yra **opioidinis** narkotinis analgetikas, kuris pats gali lengvai sukelti pripratimą. Jam būdinga ilga pusėjimo trukmė, todėl jis gali kauptis. Viena simptomus mažinanti dozė, ją vartojant kasdien, kaupiasi ir gali sukelti mirtį.

~~Gali išsivystyti atsparumas ir priklausomybė, kaip vartojant morfiną.~~

Kaip ir vartojant kitų opioidų, kartotinai skiriant levometadono gali išsivystyti atsparumas bei fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.

~~(Dvi tolesnės pastraipos įterptinos, kai levometadonas registruotas skausmo malšinimo indikacijai)~~

Vartojant skausmui malšinti, kartotinis [preparato pavadinimas] skyrimas gali sukelti opioidų vartojimo sutrikimą (OVS). Kuo didesnės dozės vartojamos ir kuo ilgiau tęsiamas gydymas opioidais, tuo labiau išauga OVS išsivystymo rizika.

Prieš pradėdant gydymą [preparato pavadinimas] ir gydymo metu, su pacientu reikia aptarti gydymo tikslus ir vartojimo nutraukimo planą (žr. 4.2 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir jo metu pacientą reikia informuoti ir apie OVS riziką bei požymius. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus tokiems požymiams kreiptųsi į savo gydytoją.

Piktnaudžiaujant [preparato pavadinimas] ar sąmoningai jį netinkamai vartojant galima perdozuoti ir (arba) mirti.

Didesnė opioidų vartojimo sutrikimo išsivystymo rizika kyla pacientams, turintiems asmeninę arba šeimine (pasireiškusia) tėvams arba tikriems broliams arba seserims) medžiagų vartojimo sutrikimų (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimą) anamneze, tuo metu tabaką vartojantiems pacientams arba pacientams, turintiems asmeninę psichikos sutrikimų (pvz., didžiosios depresijos, nerimo ir asmenybės sutrikimų) anamneze.

Pacientus reikės stebėti dėl su vaistų siekimu susijusios elgsenos požymių (pvz., ankstyvo prašymo išrašyti papildomų vaistų). Tai apima kartu vartojamų opioidų ir psichiką veikiančių vaistų (kaip benzodiazepinų) peržiūrą. Jeigu pacientas turi OVS požymių ir simptomų, reikia apsvarstyti galimybę jį nukreipti piktnaudžiavimo specialisto konsultacijai.

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

Opioidai gali sukelti su miegu susijusių kvėpavimo sutrikimų, įskaitant centrinę miego apnėją (CMA) ir su miegu susijusią hipoksemiją. Vartojant opioidų CMA rizika didėja

tiesiogiai proporcingai dozei. Jeigu pacientui pasireiškia CMA, apsvaistykite bendrosios opioidu dozės sumažinimo galimybę.

4.5 skyrius

Reikia įtraukti šią informaciją apie sąveiką:

Opioidus vartojant kartu su gabapentinoidais (gabapentinu ir pregabalinu) padidėja opioidu perdozavimo, kvėpavimo slopinimo ir mirties rizika.

...

Kanabidiolis

Vartojant kartu su kanabidioliu gali padidėti metadono koncentracija plazmoje.

4.8 skyrius

OSK „Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“:

Centrinės miego apnėjos sindromas (dažnio kategorija nurodant kaip „Dažnis nežinomas“).

OSK „Psichikos sutrikimai“:

Priklausomybė (dažnio kategoriją nurodant kaip Dažnis nežinomas, jeigu dažnis dar nenustatytas).

4.9 skyrius

Perdozavus metadono stebėta toksinė leukoencefalopatija.

Pakuotės lapelis

2 skyrius.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Turite žinoti, kad ilgai vartojant levometadoną gali išsivystyti atsparumas vaistui ir fizinis bei psichinis polinkis į levometadoną. Jeigu kiltų bet kokių abejonių, pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant šį vaistą.

Atsparumas, priklausomybė ir polinkis

Šio vaisto sudėtyje yra levometadono, kuris priskiriamas opioidinių vaistų grupei. Kartotiniai vartojant opioidų gali sumažėti vaisto veiksmingumas (galite prie jo priprasti, tai vadinama atsparumu). Kartotiniai vartojant [preparato pavadinimas] taip pat gali išsivystyti priklausomybė, piktnaudžiavimas ir polinkis, dėl kurių galima mirtinai perdozuoti. (Tolesnis sakiny s įterpiamas, kai levometadonas registruotas skausmo malšinimo indikacijai) Toliau nurodyto šalutinio poveikio rizika padidėja, kuo didesnę dozę ir kuo ilgiau vartojate.

Išsivysčius priklausomybei arba polinkiui galite jausti, kad nebekontroliuojate, kiek vaisto ir kaip dažnai turėtumėte vartoti. (Tolesnis sakiny s įterpiamas, kai levometadonas registruotas skausmo malšinimo indikacijai) Jeigu vaistą vartojate skausmui malšinti, galite pajusti poreikį vis vartoti vaisto, net jei jis nepadeda sumažinti skausmo.

Skirtingiems asmenims kyla kitokia priklausomybės ir polinkio išsivystymo rizika. Jums gali kilti didesnė priklausomybės nuo {preparato pavadinimas} arba polinkio į jį išsivystymo rizika, jeigu:

- Jūs ar kas nors iš Jūsų šeimos piktnaudžiavo alkoholiu, receptiniais vaistais arba nelegaliais narkotikais arba buvo priklausomi nuo jų (tai vadinama polinkiu);

- rūkote;

- esate turėję nuotaikos sutrikimų (depresija, nerimą ar asmenybės sutrikimą) arba

gydėtės pas psichiatrą dėl kitų psichikos ligų.

Jeigu vartodami {product name} pastebėsite kuri nors iš toliau nurodytų požymių, tai gali reikšti, jog Jums išsivystė priklausomybė arba polinkis.

– Jaučiate poreikį vartoti vaistą ilgiau, nei skyrė gydytojas

– Jaučiate poreikį vartoti didesnę nei rekomenduojama dozę

– Vartojate vaistą kitam tikslui, nei jis Jums skirtas, pavyzdžiui, „kad išliktumėte ramūs“ arba „kad būtų lengviau užmigti“.

– Kelis kartus nesėkmingai mėginote nutraukti vaisto vartojimą arba suvaldyti poreikį jį vartoti.

– Nustoję vartoti vaistą blogai jaučiatės ir Jums iškart pagerėja, kai vėl jo pavartojate (tai vadinama vartojimo nutraukimo arba abstinencijos poveikiu).

Pastebėję bet kuri iš šių požymių, pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio gydymo metodo, įskaitant tinkamą vartojimo nutraukimo laiką ir sauqų jo būdą (žr. „Nustojus vartoti {preparato pavadinimas} 3 skyriuje).

Kas žinotina prieš vartojant [preparatą]

[spėjimai ir atsargumo priemonės

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

[preparato pavadinimas] gali sukelti su miegu susijusių kvėpavimo sutrikimų, pavyzdžiui, miego apnėją (kvėpavimo sustojimus miegant) ir su miegu susijusią hipoksemiją (sumažėjusią deguonies koncentraciją kraujyje). Simptomai gali apimti kvėpavimo pertraukus miegant, prabudimus naktį pritrūkus oro, išmiegojimo sunkumus arba perteklinį apsnūdimą dienos metu. Jeigu Jūs ar kitas asmuo pastebite šiuos simptomus, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę.

Kiti vaistai ir [preparato pavadinimas]

Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

...

kanabidiolį (vaista, skirtą traukulių priepuoliams gydyti)

Gabapentinas ir pregabalinas (vaistai, skirti epilepsijai, nerviniam skausmui ar nmerimui gydyti), gali padidinti opioidų perdozavimo riziką, kvėpavimo slopinimą (kvėpavimo sutrikimus) ir gali kelti pavojų qvybei.

3 skyrius. Kaip vartoti [preparato pavadinimas]

<Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas <arba vaistininkas>. Jeigu abejojate, kreipkitės į <gydytoją> <arba> <vaistininką>.>

(Tolesnis sakinyis įterptinas, kai levometadonas registruotas skausmo malšinimo indikacijai)

Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas aptars su Jumis, ko tikėtės vartodami {preparato pavadinimas}, kada ir kaip ilgai turėtumėte jį vartoti, kokiais atvejais kreiptis į gydytoją ir kada nutraukti vartojimą (dar žiūrėkite „Nustojus vartoti {preparato pavadinimas}“).

...

Ką daryti pavartojus per didelę dozę?

Jeigu suvartojote per daug levometadono, gali pasireikšti šis poveikis:

...

...

– Smegenų sutrikimas (vadinamas toksine leukoencefalopatija)

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas. **(jeigu dažnis dar nenustatytas):**

Gali išsivystyti priklausomybė nuo (preparato pavadinimas) (daugiau informacijos žiūrėkite „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje)

Miego apnėja (kvėpavimo pertraukos miegant)

5 skyrius. Kaip laikyti [preparato pavadinimas]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. **Šį vaistą laikykite saugioje ir apsaugotoje vietoje, kur jo negali pasiekti kiti žmonės. Vaisto suvartojus žmonėms, kuriems jis nėra skirtas, vaistas jiems gali stipriai pakenkti arba sukelti mirtį.**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. kovo 12 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. gegužės 11 d.