

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

Opioidų toksinis poveikis kūdikiams, pasireiškiantis per motinos piena

Literatūroje paskelbta sunkius padarinius sukėlusį šalutinių reiškinių poveikio kūdikiams, kurie patyrė metadono poveikį per motinos pianą, atvejų. Bendras užregistruotų toksinio poveikio krūtimi maitinamiems kūdikiams ir konkrečiai jų mirčių atvejų skaičius išlieka labai mažas ir nustatyti priežastinį ryšį yra didžiulis iššūkis, nes yra kitų klaidinančių bei riziką didinančių veiksnių. Pateiktų atvejų nepakanka, kad būtų galima pagrįstai atnaujinti informaciją apie vaistinių preparatų šiuo klausimu. Vis dėlto, vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose įprastai nepateikiamos rekomendacijos motinoms rizikos sumažinimo klausimais dėl šalutinio poveikio krūtimi maitinamiems kūdikiams stebėsenos ir tik kai kuriems vaistiniams preparatams nurodoma, kad būtinas stebėjimas dėl slopinamojo poveikio. Nepaisant turimų duomenų trūkumų, manoma, kad būtų tikslinga atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl vartojimo žindymo laikotarpiu, kad krūtimi maitinančioms motinoms būtų suteiktos nuoseklios rekomendacijos dėl būtinybės atidžiai stebėti žindomus kūdikius.

Saveika su serotonino receptoriais sužadinančiais vaistiniais preparatais

Gausėja paskelbtos literatūros duomenų, kai aprašomas pastebėtas serotonino sindromo pasireiškimas metadono vartotojams, o metadono įtakos šiais atvejais paneigti negalima. Be to, sintetiniai piperidino opioidai, pvz., metadonas, yra silpni serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, dėl kurių gali padidėti serotonino kiekis. Remiantis šiais duomenimis, siūloma atnaujinti preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.5 skyrių (ir atitinkamą Pakuotės lapelio [PL] skyrių).

Antinksčių nepakankamumas

Medicininėje literatūroje buvo paskelbta informacijos apie keletą tikėtinų metadono sukeliama antinksčių nepakankamumo pasireiškimo mechanizmų, paremiančių galimybę, kad opioidų vartojimas gali sukelti poveikį pagumburio-hipofizės mechanizmams ir būti susijęs su sumažėjusiu gliukokortikoidų atsaku į ūminį PHA (pagumburio, hipofizės ir antinksčių) sistemos aktyvinimą. Ilgą laiką metadoną vartojantiems asmenims adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sukeltas kortizolio išsiskyrimas buvo reikšmingai mažesnis, o tai rodo, kad ilgalaikis opioidų vartojimas gali išsekinti AKTH / betaendorfinų sistemą, dėl ko gali kilti antrinis hipoadrenalizmas. Rekomenduojama atnaujinti visų vaistinių preparatų PCS 4.4 skyrių ir atitinkamai atnaujinti PL, įtraukus įspėjimą, kad opioidiniai analgetikai gali sukelti grįžtamąjį antinksčių nepakankamumą, dėl kurio būtinas stebėjimas ir pakeičiamoji terapija gliukokortikoidais.

Lytinių hormonų kiekio sumažėjimas

Duomenys rodo, kad daugelis opioidų, jei vartojami ilgą laiką, gali sukelti hipogonadizmą su lytinės disfunkcijos simptomais arba be jų. Dažniausiai pasireiškiantis poveikis – susilpnėjęs lytinis potraukis, erekcijos sutrikimas ir amenorėja – jau išvardytas daugumos peržiūrėtų PCS 4.8 skyriuje. Tikėtinas veikimo mechanizmas, paminėti rekomenduojami reiškiniai terminai ir atitinkamos mokslinės literatūros publikacijos yra pakankamas pagrindas rekomenduoti atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metadono, PCS 4.4 skyrių ir atitinkamai atnaujinti PL.

Hipoglikemija

Vertinamuoju laikotarpiu buvo paskelbta daug publikacijų, kuriose nurodyti sunkūs hipoglikemijos atvejai metadono perdozavimo ar dozių didinimo metu. Kai kuriais atvejais nustatytas stiprus

ryšys tarp metadono ekspozicijos ir hipoglikemijos pasireiškimo. Nustatyta aiški atsako į dozę priklausomybės kreivė, o kitų opioidų panašus poveikis nenustatytas. Todėl rekomenduojama atnaujinti PCS 4.4, 4.8 ir 4.9 skyrius ir atitinkamai atnaujinti PL, nurodant rekomenduojamą terminą hipoglikemiją.

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 metadono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra metadono, 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 metadono, 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 vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sistemškai absorbuojamos veikliosios medžiagos metadono, informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~):

1. Opioidų toksinis poveikis kūdikiams, pasireiškiantis per motinos pieną

Preparato charakteristikų santrauka

4.6 skyrius. Žindymas

Nedidelis metadono kiekis išsiskiria į motinos pieną. Sprendimas rekomenduoti žindyti turi būti priimtas atsižvelgiant į klinikinio specialisto patarimus ir įvertinus, ar moteris vartoja stabilią palaikomąją metadono dozę ir ar ji toliau vartoja kokių nors draudžiamų medžiagų. Jei svarstoma apie maitinimą krūtimi, metadono dozė turi būti kuo mažesnė. Vaistinį preparatą skiriantis specialistas maitinančioms krūtimi moterims turėtų rekomenduoti stebėti kūdikius dėl sedacijos ir kvėpavimo sutrikimų, o jiems pasireiškus nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Nors į motinos pieną išsiskiriančio metadono kiekis nėra pakankamas, kad visiškai nuslopintų nutraukimo simptomus krūtimi maitinamiems kūdikiams, jis gali sušvelninti naujagimių abstinencijos sindromo stiprumą. Jei būtina nutraukti maitinimą krūtimi, tai reikia padaryti palaipsniui, nes staigus žindymo nutraukimas gali padidinti nutraukimo simptomus kūdikiams.

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei vartodama metadoną maitiname krūtimi ar planuojate maitinti krūtimi, pasitarkite su gydytoju, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Stebėkite, ar kūdikiui nepasireiškia nejprastų požymių bei tokių simptomų kaip padidėjęs mieguistumas (didesnis nei įprasta), kvėpavimo sutrikimai arba vangumas. Jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, nedelsiant pasikonsultuokite su gydytoju.

2. Antinksčių nepakankamumas

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Antinksčių nepakankamumas

Opioidiniai analgetikai gali sukelti grįžtamąjį antinksčių nepakankamumą, dėl kurio būtinas stebėjimas ir pakeičiamoji terapija gliukokortikoidais. Antinksčių nepakankamumo simptomai gali

būti tokie: pykinimas, vėmimas, apetito praradimas, nuovargis, silpnumas, galvos svaigimas 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 praradimas, pykinimas, vėmimas ar sumažėjęs kraujospūdis. Tai gali būti požymis, kad antinksčiai gamina per mažai hormono kortizolio, todėl gali prireikti pakeičiamojo gydymo hormonais.

3. Lytinių hormonų kiekio sumažėjimas

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Lytinių hormonų kiekio sumažėjimas ir prolaktino koncentracijos padidėjimas

Ilgalaikis opioidinių analgetikų vartojimas gali būti siejamas su sumažėjusiu lytinių hormonų kiekiu ir padidėjusia prolaktino koncentracija. Galimi simptomai yra sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija arba amenorėja.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ilgalaikis vartojimas gali lemti sumažėjusį lytinių hormonų kiekį ir padidėjusį hormono prolaktino kiekį. Jei patiriate tokius simptomus, kaip sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija ar menstruacijų nebuvimas (amenorėja), kreipkitės į gydytoją.

4. Sąveika su serotonino receptorių sužadinančiais vaistiniais preparatais

Preparato charakteristikų santrauka

4.5 skyrius

Serotonino receptorių sužadinantys vaistiniai preparatai

Metadoną vartojant kartu su petidinu, monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) ir serotoninerginiais preparatais, pvz., selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) ir tricikliais antidepresantais, gali pasireikšti serotonerginis sindromas. Serotonino sindromo simptomai gali būti tokie: psichikos pokyčiai, autonominės nervų sistemos nestabilumas, nervų ir raumenų sistemų sutrikimai ir (arba) virškinamojo trakto sutrikimų simptomai.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kiti vaistai ir metadonas

Jei metadoną vartojate kartu su antidepresantais (pvz., citalopramu, duloksetinu, escitalopramu, fluoksetinu, fluvoksaminu, paroksetinu, sertraliniu, venlafaksinu, amitriptilinu, klomipraminu, imipraminu, nortriptilinu), šalutinio poveikio rizika padidėja. Jei patiriate bet kurį iš šių simptomų, nedelsiant pasikonsultuokite su gydytoju:

- psichikos pokyčiai (pvz., sujaudinimas, haliucinacijos, koma);
- greitas širdies plakimas, nestabilus kraujospūdis, karščiavimas;
- sustiprėję refleksai, sutrikusi koordinacija, raumenų sąstingis;
- virškinamojo trakto sutrikimų simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas).

5. Hipoglikemija

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Hipoglikemija

Hipoglikemija buvo stebima metadono perdozavimo ar dozių didinimo metu. Didinant metadono dozę rekomenduojama reguliariai tirti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius)

4.8 skyrius

Metabolizmas ir mitybos sutrikimai (organų sistemų klasė)

Hipoglikemija (dažnis nežinomas).

4.9 skyrius

Gauta pranešimų apie hipoglikemijos atvejus.

Pakuotės lapelis

3 skyrius. Ką daryti pavartojus per didelę X dozę?

Gali sumažėti cukraus kiekis kraujyje

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