

## **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.

Atsižvelgdamas į turimus, mokslinėje literatūroje paskelbtus ir neseniai atliktais kitų opioidų *PASP* įvertinimais gautus duomenis, susijusius su piktnaudžiavimu vaistiniais preparatais ir priklausomybe nuo jų (opioidų vartojimo sutrikimu), *PRAC* laikosi nuomonės, kad reikia dar labiau sugriežtinti įspėjimą dėl piktnaudžiavimo vaistiniais preparatais 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 nuo metadono 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 vaistinių 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 savanoriškais pranešimais gauti duomenys dėl centrinės miego apnėjos (CMA) rizikos bei galimas veikimo mechanizmas rodo, kad priežastinis metadono 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 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 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 metadonas 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 nereikia gydymo metadonu, 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)**

Metadonas 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 metadono gali išsivystyti atsparumas bei fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė.**

*(Dvi tolesnės pastraipos įterptinos, kai metadonas 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 kreiptusi į 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 šeiminę (pasireiškusią tėvams arba tikriems broliams arba seserims) medžiagų vartojimo sutrikimų (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimą) anamnezę, tuo metu tabaką vartojantiems pacientams arba pacientams, turintiems asmeninę psichikos sutrikimų (pvz., didžiosios depresijos, nerimo ir asmenybės sutrikimų) anamnezę.**

**Pacientus reikės stebėti dėl su vaistinių preparatų siekimu susijusios elgsenos požymių (pvz., ankstyvo prašymo išrašyti papildomų vaistinių preparatų). Tai apima kartu vartojamų opioidų ir psichiką veikiančių vaistinių preparatų (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, apsvarstykite bendrosios opioidų dozės sumažinimo galimybę.**

4.5 skyrius

Reikia įtraukti šią informaciją apie sąveiką:

**Opioidus vartojant kartu su gabapentinoidais (gabapentinu ir pregabalinu) padidėja opioidų 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 metadoną gali išsivystyti atsparumas vaistui ir fizinis bei psichinis polinkis į metadoną. Jeigu kiltų bet kokių abejonių, pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant šį vaistą.*

### **Atsparumas, priklausomybė ir polinkis**

**Šio vaisto sudėtyje yra metadono, kuris priskiriamas opioidinių vaistų grupei. Kartotinais vartojant opioidų gali sumažėti vaisto veiksmingumas (galite prie jo priprasti, tai vadinama atsparumu). Kartotinais vartojant [preparato pavadinimas] taip pat gali išsivystyti priklausomybė, piktnaudžiavimas ir polinkis, dėl kurių galima mirtinai perdozuoti. (Toliesnis sakinytis įterpiamas, kai metadonas 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. (Toliesnis sakinytis įterpiamas, kai metadonas registruotas skausmo malšinimo indikacijai) Jeigu vaistą vartojate skausmui malšinti, galite pajusti poreikį vis vartoti vaisto, net jei jis nepadedą 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 (depresiją, 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.**  
**– Nustoje 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 saugų jo būdą (žr. „Nustojus vartoti {preparato pavadinimas} 3 skyriuje).**

Kas žinotina prieš vartojant [preparatą]  
Įspėjimai 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:

...

**kanabidioli (vaista, skirta traukulių priepuoliams gydyti)**

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

3 skyrius. Kaip vartoti [preparato pavadinimas]

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

(Tolesnis sakinyss įterptinas, kai metadonas 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 metadono, 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 „Įspėjimai 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 13 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. gegužės 11 d.