

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (*Periodic Safety Update Single Assessment — PSUSA*) paralēlās procedūras ietvaros un saskaņā ar nesen atjaunināto informāciju par citiem opioīdiem tika pieprasītas dažas izmaiņas metadona zāļu aprakstā. Tā kā metadons ir racēmisks levometadona un dekstrometadona maisījums, tiek uzskatīts par pamatotu ieviest izmaiņas arī attiecībā uz levometadonu.

Ņemot vērā datus par zāļu ļaunprātīgu lietošanu un atkarību no tām (ar opioīdu lietošanu saistīti traucējumi), kas pieejami publikācijās un pēdējos citu opoīdu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu *PSUSA* novērtējumos, *PRAC* uzskata, ka esošais brīdinājums par atkarību no zālēm un iespējamu ļaunprātīgu to lietošanu ir vēl vairāk jāpastiprina. Dažādu valstu zāļu aprakstu 4.8. apakšpunktā nav sniegta konsekventa informācija par atkarību. Informācija par atkarību jāsniedz visu zāļu aprakstu 4.8. apakšpunkta OSK sadaļā "Psihiskie traucējumi". Atkarības sastopamības biežumu nevar aprēķināt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem. Tāpēc, ja pašlaik sastopamības biežums nav norādīts, jāpievieno "atkarība", norādot biežumu "nav zināms".

Ņemot vērā datus par nejaušu norīšanu pediatriiskā populācijā, *PRAC* uzskata, ka ir pamatoti lietošanas instrukcijas grozījumi, lai uzsvērtu iespējamās nopietnās sekas nejaušas norīšanas gadījumā un pareizas uzglabāšanas nozīmi.

Pamatojoties uz datiem no pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumiem un publikācijām, kā arī ņemot vērā esošo informāciju citu zāļu aprakstos, *PRAC* uzskata, ka ir pamatoti papildināt informāciju 4.5. apakšpunktā, lai atspoguļotu mijiedarbību ar gabapentinoīdiem un kanabinoīdiem, attiecīgi papildinot lietošanas instrukciju.

Ņemot vērā publikācijās pieejamos datus par toksisko leikoencefalopātiju saistībā ar metadona pārdozēšanu, *PRAC* uzskata, ka ir pamatoti papildināt 4.9. apakšpunkta informāciju, lai atspoguļotu to kā akūtas pārdozēšanas simptomu.

Turklāt, ņemot vērā publikācijās un spontānos ziņojumos pieejamos datus par centrālās miega apnojas risku, kā arī ņemot vērā ticamo darbības mehānismu, *PRAC* arī uzskata, ka pastāv pamatoti iespējama cēloņsakarība starp levometadona lietošanu un centrālās miega apnojas risku un ka ir pamatoti papildināt zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktu, pievienojot attiecīgo informāciju.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas 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 levometadonu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur levometadonu, 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 levometadonu, 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

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

ZĀĻU APRAKSTS

4.2. apakšpunkts (ja levometadonam ir apstiprināta sāpju mazināšanas indikācija)

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un zāļu lietošanas pārtraukšana

Pirms [zāļu nosaukums] terapijas sākšanas kopā ar pacientu ir jāvienojas par terapijas stratēģiju, kas ietver terapijas ilgumu un mērķus, saskaņā ar sāpju pārvaldības vadlīnijām. Terapijas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu terapijas turpināšanas nepieciešamību, apsvērtu terapijas pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu devu. Ja pacientam levometadona terapija vairs nav nepieciešama, var būt ieteicams pakāpeniski samazināt devas, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neatbilstošas sāpju kontroles gadījumā jāņem vērā tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. apakšpunkts (visās reģistrācijas apliecībās, ja vien nav noteikts citādi)

Narkomānija/tolerance/atkarība Ar opioīdu lietošanu saistīti traucējumi (Jaunprātīga lietošana un atkarība)

Levometadons ir **opioīdu grupas** narkotisks pretsāpju līdzeklis, kas pats par sevi izraisa ļoti spēcīgu atkarību. Tam ir ilgs eliminācijas pusperiods, un tāpēc tas var uzkrāties. Viena deva, kas atvieglos simptomus, ja to atkārtoti lieto katru dienu, var izraisīt zāļu uzkrāšanos un iespējamu nāvi.

Var rasties tāda pati tolerance un atkarība kā morfīna lietošanas gadījumā.

Līdzīgi kā citu opioīdu grupas līdzekļu gadījumā, lietojot levometadonu atkārtoti, var veidoties tolerance, kā arī fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.

(Nākamie divi punkti ir piemērojami, ja ir apstiprināta levometadona indikācija "sāpju mazināšanai")

[Zāļu nosaukums] atkārtota lietošana sāpju mazināšanai var izraisīt ar opioīdu lietošanu saistītus traucējumus. Lielāka deva un ilgāks opioīdu terapijas periods var palielināt ar opioīdu lietošanu saistītu traucējumu rašanās risku.

Pirms [zāļu nosaukums] terapijas uzsākšanas un tās laikā jāvienojas ar pacientu par terapijas mērķiem un zāļu lietošanas pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms terapijas un tās laikā pacients ir arī jāinformē par riskiem un ar opioīdu lietošanu saistīto traucējumu pazīmēm. Ja rodas šīs pazīmes, pacientam ir jāiesaka sazināties ar savu ārstējošo ārstu.

[Zāļu nosaukums] ļaunprātīga vai tiša nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi.

Ar opioīdu lietošanu saistīto traucējumu rašanās risks ir palielināts pacientiem ar vielu lietošanu saistītiem traucējumiem (tostarp ar alkohola lietošanu saistītiem traucējumiem) personīgā vai ģimenes (vecāki vai brāļi/māsas) anamnēzē, pašreizējiem tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem) anamnēzē.

Pacienti ir jāuzrauga, vai tiem nerodas no zālēm atkarīgas personas uzvedības pazīmes (piemēram, pārāk ātra nākamās zāļu receptes pieprasīšana). Tas ietver arī vienlaicīgu opioīdu un psihoaktīvo zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) lietošanu. Pacientiem, kuriem ir ar opioīdu lietošanu saistītu traucējumu pazīmes un simptomi, ir jāapsver konsultācija ar atkarību ārstēšanas speciālistu.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioidi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tostarp centrālo miega apnoju un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioidu lietošana paaugstina centrālas miega apnojas risku no devas atkarīgā veidā. Pacienti, kuriem ir centrāla miega apnoja, jāapsver kopējās opioidu devas samazināšana.

4.5. apakšpunkts.

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Vienlaicīga opioidu un gabapentinoīdu (gabapentīna un pregabalīna) lietošana palielina opioidu pārdozēšanas, elpošanas nomākuma un nāves risku.

.....

Kanabidiols

Vienlaicīga kanabidiola lietošana var izraisīt metadona koncentrācijas plazmā paaugstināšanos.

4.8. apakšpunkts.

OSK. Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Centrālas miega apnojas sindroms (ar biežuma kategoriju "nav zināms").

OSK. Psihiskie traucējumi:

Atkarība (ar biežuma kategoriju "nav zināms", ja vien nav jau noteikts cits biežums).

4.9. apakšpunkts.

Metadona pārdozēšanas gadījumā ir novērota toksiska leikoencefalopātija.

Lietošanas instrukcija

2. punkts.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāapzinās, ka ilgstoša levometadona lietošana var izraisīt gan zāļu toleranci, gan fizisku un psiholoģisku atkarību no levometadona. Ja Jums ir radušās jebkādas raizes, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstējošo ārstu.

Tolerance un atkarība

Šīs zāles satur levometadonu, kas ir opioidu grupas zāles. Opioidu atkārtota lietošana var samazināt zāļu iedarbību (Jūs pierodat pie tām, kas zināma kā "tolerance"). Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt arī atkarību un ļaunprātīgu lietošanu, kas savukārt var izraisīt dzīvību apdraudošu pārdozēšanu. (Nākamais teikums ir piemērojams, ja ir apstiprināta levometadona indikācija "sāpju mazināšanai".) Šo blakusparādību risks var palielināties, lietojot lielāku devu un ilgāku laika periodu.

Atkarība var radīt sajūtu, ka Jūs vairs nespējat kontrolēt, cik daudz zāļu vai cik bieži Jums tās ir jālieto. (Nākamais teikums ir piemērojams, ja ir apstiprināta levometadona indikācija "sāpju mazināšanai".) Lietojot zāles sāpju mazināšanai, Jums var būt sajūta, ka to lietošana ir jāturpina arī tad, ja tās vairs nepalīdz mazināt sāpes.

Atkarības rašanās risks katram cilvēkam ir atšķirīgs. Lietojot {zāļu nosaukums}, Jūs varat būt pakļauts lielākam atkarības rašanās riskam šādos gadījumos:

- Jūs vai kāds cits Jūsu ģimenē ir ļaunprātīgi lietojis alkoholu, recepšu zāles vai nelegālas narkotikas vai bijis no tām atkarīgs ("atkarība");

- Jūs smēķējat;

- Jums kādreiz ir bijušas garastāvokļa problēmas (depresija, trauksme vai personības

traucējumi) vai esat ārstēties pie psihiatra saistībā ar citām garīgām slimībām.

Ja {zāļu nosaukums} lietošanas laikā pamanāt tālāk minētās pazīmes, tas var norādīt, ka Jums veidojas atkarība.

- Jums nepieciešams zāles lietot ilgāk, nekā ārsts ieteicis.

- Jums nepieciešams lietot lielāku zāļu devu nekā ieteikts.

- Jūs lietojat zāles tādiem mērķiem, kuriem zāles nav izrakstītas, piemēram, "lai nomierinātos" vai "lai palīdzētu aizmigt".

- Jūs esat vairākas reizes nesekmīgi mēģinājis pārtraukt vai kontrolēt zāļu lietošanu.

- Pārtraucot lietot zāles, Jūs nejūtaties labi, bet pēc zāļu lietošanas jūtaties labāk (zāļu atcelšanas efekts).

Ja pamanāt jebkādas no šīm pazīmēm, konsultējieties ar ārstējošo ārstu un pārrunājiet Jums piemērotāko terapijas stratēģiju, tostarp, kad un kā var droši pārtraukt lietot zāles (skatiet 3. punktu "Ja pārtraucat lietot {zāļu nosaukums}").

Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas
Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

[Zāļu nosaukums] var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, piemēram, miega apnoju (elpošanas pauzes miega laikā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zems skābekļa līmenis asinīs). Simptomi var ietvert elpošanas pauzes miega laikā, pamošanos naktī elpas trūkuma dēļ, stabila miega traucējumus vai pārmērīgu miegainību dienas laikā. Ja Jūs novērojat vai kāda cita persona novēro šos simptomus, sazinieties ar ārstējošo ārstu. Ārstējošais ārsts var apsvērt devas samazināšanu.

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm.

.....

Kanabidiols (zāles, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai).

Gabapentīns un pregabalīns (zāles, ko lieto epilepsijas, nervu sāpju vai trauksmes ārstēšanai), tās var palielināt opioīdu pārdozēšanas, elpošanas nomākuma (elpošanas traucējumu) risku un var apdraudēt dzīvību.

3. punkts. Kā lietot [zāļu nosaukums]

<Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts <vai farmaceits> Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet <ārstam> <vai> <farmaceitam>.>

(Nākamais teikums ir piemērojams, ja ir apstiprināta levometadona indikācija "sāpju mazināšanai")

Pirms ārstēšanas un regulāri tās laikā ārstējošais ārsts pārrunās ar Jums, ko Jūs varat gaidīt no {zāļu nosaukums} lietošanas, kad un cik ilgi tās nepieciešams lietot, kad sazināties ar ārstējošo ārstu un kad jāpārtrauc to lietošana (skatīt arī punktu "Ja pārtraucat lietot {zāļu nosaukums}").

...

Ja esat lietojis zāles vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis levometadonu pārāk daudz, Jums var būt šādas reakcijas:

...

...

- Smadzeņu darbības traucējumi (pazīstami kā "toksiska leikoencefalopātija")

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Biežums nav zināms: **(ja vien nav jau noteikts cits biežums):**

Jums var attīstīties atkarība no (zāļu nosaukums) (papildu informāciju skatīt 2. punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā")

Miega apnoja (elpošanas pauzes miega laikā)

5. punkts. Kā uzglabāt [zāļu nosaukums]

*Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. **Uzglabāt šīs zāles slēgtā un drošā vietā, kur tām nevar piekļūt citi cilvēki. Zāles var radīt nopietnu kaitējumu un var būt letālas cilvēkiem, kuriem tās nav izrakstītas.***

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2023. gada 12. marts
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2023. gada 11. maijs