

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse Euroopa Ravimiameti ravimite riskihindamise komitee hindamisaruannet levometadooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Toksilisus imikutel, kellel on kokkupuude opioidiga rinnapiima vahendusel

Euroopa Ravimiameti ravimite riskihindamise komitee märtsis 2019 avaldatud soovitusel alusel nõuti levometadooni ja metadooni arendajatelt kriitilist analüüsi ohust imikutele, kellel on kokkupuude opioidiga rinnapiima vahendusel. Kolmest levometadooniga seotud juhtumist ei ole võimalik leida piisavalt tõendeid kõrvaltoimete kohta imikutel, kes on opioidiga kokku puutunud rinnapiima vahendusel. Tõendid pärinevad publitseeritud juhtudest, mis viitavad metadoonile.

Paralleelses hindamisaruandes PSUSA/00002004/201905 on siiski välja toodud, et avaldatud andmed sisaldavad tõsiste kõrvaltoimete juhte imikutel, kellel oli kokkupuude metadooniga rinnapiima vahendusel. Toksilisuse ja eriti surmaga lõppenud teatatud juhtude üldarv rinnapiimatoidul imikutel on endiselt äärmiselt väike ja põhjusliku seose kindlakstegemine mitmete teiste segavate tegurite või eelsoodumuse tõttu väga keeruline. Teatatud juhud on ebapiisavad toetamiseks ravimiteabe mis tahes kaasajastamist selles osas. Ravimiteabes ei ole rutiinselt kirjas riski minimeerimise nõuandeid emadele seoses kõrvaltoimete jälgimisega rinnapiimaga toidetavatel imikutel, ainult mõne toote puhul on märgitud vajadust jälgida sedatsiooni. Hoolimata saadaolevate andmete piiratusest on mõistlik ajakohastada ravimiteavet metadooni (levometadooni ja dekstrometadooni ratseemilise segu) kasutamise kohta imetamise ajal.

On näidatud, et levometadoon võib samuti erituda rinnapiima, seega on soovitatav muuta ka levometadooni ravimiteavet.

Koostoimed serotonergiliste ravimitega

Ajavahemikul, mida perioodiline ohutusaruanne hõlmab, avaldas Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiamet (*Food and Drug Administration*; FDA) ohutusteavituse serotoniinisündroomi kohta seoses valu vaigistavate opioidide ravimklassiga. Mitmed müügiloa hoidjad on uuendanud ravimiteavet FDA teate alusel. EudraVigilance andmeanalüüsi süsteemis (*EudraVigilance Data Analysis System*; EVDas) on tuvastatud metadooniga seotud serotoniinisündroomi juhud, kõigil teatatud juhtudel oli kaasvalt manustatud selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI), serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI), tritsüklilisi antidepressante (TCA) või illegaalseid aineid. On täheldatud, et üha rohkem avaldatakse kirjutisi, milles kirjeldatakse serotoniinisündroomi metadooni kasutajatel ja neil juhtudel ei saa välistada metadooni rolli. Lisaks on sünteetilised piperidiini opioidid (nt metadoon) serotoniini tagasihaarde nõrgad inhibiitorid, mis võib põhjustada serotoniini taseme tõusu. Metadoon on levometadooni ja dekstrometadooni ratseemiline segu, mistõttu pidas Euroopa Ravimiameti ravimite riskihindamise komitee neile andmetele tuginedes vajalikuks ajakohastada ka levometadooni ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 ja pakendi infolehte.

Neerupealiste puudulikkus

Perioodilises ohutusaruandes hinnataval perioodil avaldas FDA ohutusteavituse neerupealiste puudulikkuse kohta seoses valu vaigistavate opioidide ravimklassiga. Mitmed müügiloa hoidjad on uuendanud ravimiteavet FDA teate alusel. Enamikes ravimi omaduste kokkuvõtetes on hoiatus neerupealiste puudulikkuse süvenemise ohu kohta juba olemasoleva adrenokortikaalse puudulikkusega isikutel. EudraVigilance andmeanalüüsi süsteemis on 8 juhtumit (2 spontaanset ja 6 kirjandusest), mis viitavad metadooni kasutamisega seotud neerupealiste puudulikkusele.

Tõendusmaterjal üksikjuhtude ohutusaruannetest ja avaldatud artiklitest on piiratud, kuid meditsiinilises kirjanduses on avaldatud mitmeid metadooni põhjustatud neerupealiste puudulikkuse usutavaid mehhanisme, mis kinnitavad, et opioidide manustamine võib mõjutada hüpotaalamuse-hüpofüüsi radu ja olla seotud glükokortikoidi vastuse vähenemisega hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste (HPA) telje ägedale aktiveerimisele. Adrenokortikotroopse hormooni (AKTH)

vahendatud kortisooli vabanemine oli metadooni krooniliste kasutajate seas oluliselt madalam, mis viitab sellele, et opioidide krooniline kasutamine võib ammendada AKTH/beetaendorfiini süsteemi, põhjustades seega sekundaarset hüpoadrenaliismi. Metadooniga ravitud 5 sõltuvusega patsiendil täheldati kortisooli vabanemise vähenemist adrenokortikotroopset hormooni toimet. Samaselt käsitletusega morfiini suhtes, võimaliku ohu tõsiduse tõttu ning arvestades, et metadoon on levometadooni ja dekstrometadooni ratseemiline segu, nõustus Euroopa Ravimiameti ravimite riskihindamise komitee soovitusel ajakohastada levometadooni ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 (ja pakendi infolehte) hoiatusega, et opioidanalgeetikumid võivad põhjustada neerupealiste pöördumat puudulikkust, mis nõuab jälgimist ja asendusravi glükokortikoidiga.

Suguhormoonide taseme vähenemine

Ajavahemikul, mida perioodiline ohutusaruanne hõlmab, avaldas FDA ohutusteavituse suguhormoonide taseme vähenemisest seoses valu vaigistavate opioidide ravimklassiga. Mitmed müügiloo hoidjad on uuendanud ravimiteavet FDA teate alusel. Nii endogeensed kui ka eksogeensed opioidid võivad moduleerida sugunäärmete talitlust, seondudes opioidretseptoritega eelkõige hüpotaalamuses ja võimalik, et ka hüpofüüsis ning sugunäärmetes. Andmed viitavad sellele, et enamik opioide on pikaajalise kasutamise korral võimelised põhjustama hüpogonadismi koos seksuaalse düsfunktsiooni sümptomitega või ilma. Spontaansete kõrvaltoimete andmeid on teatamise iseloomu ja eeldatavaid segavaid tegureid arvestades keerulisem tõlgendada. Sagedasteks ilminguteks on libiido vähenemine, erektsioonihäired ja amenorröa, mis on märgitud lõiku 4.8 enamikus läbivaadatud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Usutav toimet mehhanism, juba nimetatud eelisterminid ja olulised publikatsioonid annavad piisavalt põhjendusi metadooni sisaldavate toodete ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.4 ajakohastamiseks. Euroopa Ravimiameti ravimite riskihindamise komitee soovib seetõttu sellist ajakohastamist ka levometadoonile.

Hüpoglükeemia

Vaatlusaluse aruandeperioodi jooksul avaldati mitmeid teaduslikke artikleid, milles toodi välja hüpoglükeemia tõsised juhud metadooni üleannustamise või annuse suurendamise kontekstis, millest mõned näitavad tugevat seost metadooniga kokkupuute ja vere glükoosisisalduse vähenemise ning hüpoglükeemia märkimisväärselt suurenenud määra vahel. Toime näib olevat samaväärne metadooni manustamisel nii intravenoosselt kui ka suukaudselt. Annuse-ravivastuse sõltuvuskõver on ilmne ja teiste opioidide puhul sarnast mõju ei ole täheldatud, mis viitab sellele, et toime võib olla metadoonispetsiifiline. Metadooni suhteliselt pikk poolväärtusaeg teiste opioididega võrreldes võib viidata mehhanismile, mis on seotud selle püsiva toimega hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste teljele, ehkki vajalik on täiendav uurimine. Arvestades aruandlusperioodil avaldatud artiklite arvukust, milles rõhutatakse hüpoglükeemia tõsiseid juhtumeid metadooni üleannustamise või annuse suurendamise kontekstis, on soovitatav ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4, 4.8 ja 4.9 (ja vastavalt pakendi infolehte) ajakohastada eelisterminiga hüpoglükeemia. Euroopa Ravimiameti ravimite riskihindamise komitee soovib seetõttu sellist ajakohastamist ka levometadoonile.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Levometadooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et levometadooni sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele levometadooni sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

1. Toksilisus imikutel, kellel on kokkupuude opioidiga rinnapiimast

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.6 Imetamine

Levometadon eritub vähesel määral rinnapiima.

Soovitamaks rinnaga toitmist levometadooni kasutamise ajal, peab arvestama kliinilise spetsialisti nõuandega ja tuleb hinnata, kas naine kasutab levometadooni stabiilset säilitusannust ning tarvitab jätkuvalt illegaalseid aineid. Kui kaalutakse imetamist, peab levometadooni annus olema võimalikult väike. Ravimi väljakirjutamisel peab imetavale naisele soovitama jälgida imikut sedatsiooni ja hingamisraskuste suhtes ning otsida kohe arstiabi, kui need tekivad. Ehkki rinnapiima eritunud levometadooni kogus ei ole rinnapiimaga toidetaval imikul ärajätunähtude täielikuks pärssimiseks piisav, võib see leevendada vastsündinute abstinentsisündroomi raskust. Kui imetamine tuleb katkestada, siis peab seda tegema järk-järgult, sest järsk võõrutamine võib suurendada ärajätunähte imikul.

Pakendi infoleht

Lõik 2

Rasedus ja imetamine

Rääkige oma arstiga, kui te imetate või kavatsete imetada ravi ajal levometadooniga, sest see võib mõjutada teie last. Jälgige oma last selliste ebatavaliste nähtude ja sümptomite suhtes nagu unisuse suurenemine (tavapärasest unisem), hingamisraskused või jäikus. Pidage kohe nõu oma arstiga, kui märkate mõnda neist sümptomitest.

2. Neerupealiste puudulikkus

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Neerupealiste puudulikkus

Opioidid võivad põhjustada neerupealiste pöörduvat puudulikkust, mis vajab jälgimist ja asendusravi glükokortikoidiga. Neerupealiste puudulikkuse sümptomid võivad olla iiveldus, oksendamine, isutus, väsimus, nõrkus, pööritustunne või madal vererõhk.

Pakendi infoleht

Lõik 2 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga, kui teil tekib X võtmise ajal mõni järgnevatest sümptomitest:

- **nõrkus, väsimus, isutus, iiveldus, oksendamine või madal vererõhk. See võib viidata, et neerupealised toodavad liiga vähe hormooni kortisool ja võib-olla vajate hormoonasendusravi.**

3. Suguhormoonide taseme vähenemine

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Suguhormoonide taseme vähenemine ja prolaktiini taseme suurenemine

Opioidide pikaajaline kasutamine võib põhjustada suguhormoonide taseme langust ja prolaktiini taseme tõusu. Sümptomiteks võivad olla libiido vähenemine, impotentsus või amenorröa.

Pakendi infoleht

Lõik 2 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Opioidide pikaajaline kasutamine võib põhjustada suguhormoonide taseme langust ja hormooni prolaktiini taseme tõusu. Pöörduge oma arsti poole, kui teil tekivad sümptomid nagu libiido vähenemine, impotentsus või menstruatsiooni puudumine (amenorröa).

4. Koostoimed serotonergiliste ravimitega

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.5

Serotonergilised ravimid

Metadooni (levometadooni ja dekstrometadooni ratseemiline segu) kasutamisel koos petidiini, monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega ja serotoniini mõjutavate ainetega, nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) ja tritsüklilised antidepressandid (TCA) võib tekkida serotoniinisündroom. Serotoniinisündroomi sümptomiteks võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed hälbepildid ja/või seedetrakti sümptomid.

Pakendi infoleht

Lõik 2 Teised ravimid ja levometadoon

Kõrvaltoimete oht suureneb, kui manustate levometadooni samaaegselt antidepressantidega (näiteks tsitalopraam, duloksetiin, etsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, venlafaksiin, amitriptüliin, klomipramiin, imipramiin, nortriptüliin). Pöörduge oma arsti poole, kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu:

- vaimse seisundi muutused (näiteks erutus, hallutsinatsioonid, kooma);
- südamepekslemine, ebastabiilne vererõhk, palavik;
- reflekside elavnemine, koordinatsiooni halvenemine, lihasjäikus;
- seedetrakti sümptomid (näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus).

5. Hüpoglükeemia

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Hüpoglükeemia

Metadooni (levometadooni ja dekstrometadooni ratseemiline segu) üleannustamisel või annuse suurendamisel on täheldatud hüpoglükeemiat. Annuse suurendamise ajal on soovitatav regulaarselt kontrollida vere glükoosisisaldust (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Lõik 4.8

Ainevahetus- ja toitumishäired

Hüpoglükeemia (esinemissagedus teadmata).

Lõik 4.9

Teatatud on hüpoglükeemiast.

Pakendi infoleht

Lõik 3 Kui te võtate levometadooni ettenähtust enam

Selle tulemuseks võib olla **vere madal glükoosisisaldus**

Lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata esinemissagedus: vere madal glükoosisisaldus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuar 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15.03.2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14.05.2020