

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse PRACi (Ravimiohutuse Riskihindamise Komitee) hindamisaruannet metadooni perioodilis(t)e ohutusaruan(net)de kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Opioidide toksilisus imikutele, kes saavad neid rinnapiima kaudu

Avaldatud kirjandusest leiab tõsiste kõrvaltoimete juhte rinnapiima kaudu metadooniga kokku puutunud imikute kohta. Toksilisuse ja täpsustatult surmaga lõppenud juhtude üldarv rinnapiimaga toidetud imikute seas on endiselt äärmiselt madal ja põhjuslikkuse kindlakstegemine on teiste segavate või eelsoodumuslike tegurite rohkuse tõttu väga keeruline. Väljatoodud juhtumeid peetakse ebapiisavaks, et põhjendada ravimiteabe sellekohast muutmist. Siiski ei sisalda ravimiteave rutiinseid nõuandeid riski vähendamiseks emadele seoses ravimi kahjuliku mõjuga rinnapiimaga toidetavatele imikutele ja ainult mõned ravimid rõhutavad sedatsiooni jälgimise vajadust. Hoolimata saadaolevate andmete piiratusest peetakse mõistlikuks ajakohastada ravimiteavet imetamise ajal kasutamise osas, et tagada rinnapiima andvatele emadele juhised lapse tähelepaneliku jälgimise vajaduse kohta imetamise ajal.

Koostoime serotonergiliste ravimitega

Täheldatud on ka suuremat hulka avaldatud kirjandust, milles kirjeldatakse metadoonitarbijate puhul serotoniinisündroomi ning nendel juhtudel ei saa metadooni rolli välistada. Lisaks on sünteetilised piperidiinopiidid nagu metadoon nõrgad serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, mis võib põhjustada serotoniinitaseme tõusu. Nende andmete põhjal soovitatakse ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.5 (ja pakendi infolehe vastava punkti) ajakohastamist.

Neerupealiste puudulikkus

Meditšiinis kirjutatakse avaldatud arvukalt usutavaid mehhanisme metadoonist põhjustatud neerupealiste puudulikkuse kohta, mis annavad alust eeldada, et opioidide manustamine võib mõjutada hüpotaalamus-hüpofüüsi teid ja seostada seda suurenenud glükokortikoidi reaktsiooniga vastuseks HPA-telje ägedale aktiveerumisele. ACTH-vahendatud kortisooli vabanemine oli krooniliste metadoonitarbijate seas oluliselt madalam, mis viitab sellele, et krooniline opiaatide tarbimine võib nõrgendada ACTH/beetaendorfiinisüsteemi, põhjustades seega sekundaarset hüpoadrenalismi. Soovitatakse lisada hoiatus kõikide ravimi omaduste kokkuvõtete punkti 4.4 ja vastavad muudatused pakendi infolehte, et opioididest valuvaigistid võivad põhjustada pöördumat neerupealiste puudulikkust, mis nõuab jälgimist ja glükokortikoid-asendusravi.

Vähenenud suguhormoonid

Andmed viitavad sellele, et enamik opioide suudavad pikaajalisel kasutamisel põhjustada hüpogonadismi, millega kaasneb või ei kaasne seksuaalne düsfunktsioon. Tavalisteks ilminguteks on madal libiido, erektsioonihäired ja amenorröa, mis on toodud kõige sagedamini läbivaadatud ravimi omaduste kokkuvõtete punktis 4.8. Usutav toimemehhanism, juba loetletud PTd ja asjakohased kirjanduslikud publikatsioonid annavad piisavalt põhjendusi metadooni sisaldavate toodete ravimi omaduste kokkuvõtete punkti 4.4 ja vastavate pakendi infolehtede ajakohastamiseks.

Hüpopglükeemia

Aruandeperioodil avaldati mitmeid publikatsioone, milles tõsteti esile tõsiseid hüpopglükeemia juhte metadooni üledoosi või annuse suurendamise kontekstis, millest mõned näitasid metadoonitarbimise ja hüpopglükeemia vahel tugevat seost. Näha on selget annusereaktsiooni kõverat, kusjuures sarnaseid mõjusid ei ole teiste opioidide puhul täheldatud. Seega on soovitatav

lisada ravimi omaduste kokkuvõtte punktidesse 4.4, 4.8 ja 4.9 ning vastavatesse pakendi infolehtedesse teave hüpoglükeemia kohta.

CMDh (Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm) nõustub PRACi poolt tehtud teaduslike järeldustega.

Müügiluba(-lubade) tingimuste muutmise alused

Metadooni käsitlevate teaduslike järelduste põhjal on CMDh seisukohal, et metadooni sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe tooteteabesse soovitatavate muudatuste tegemisel ei muutu.

CMDh on seisukohal, et käesoleva ühekordse perioodilise ohutusaruande hinnangu alla kuuluvate toodete müügiluba(sid) tuleks muuta. Ulatuses, mil täiendavad metadooni sisaldavad ravimid on hetkel Euroopa Liidus lubatud või nende suhtes toimuvad Euroopa Liidus tulevased loamenetlused, soovib CMDh asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügilubade omanikel CMDh käesoleva positsiooniga arvestada.

II lisa

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

Soovitatakse järgnevaid muudatusi süstemaatiliselt neelduvat toimeainet metadooni sisaldavate ravimite tooteteabesse (uus tekst on **alla joonitud ja rasvases kirjas**, kustutatud tekst on läbikriipsutatud):

1. Opioidide toksilisus imikutele, kes saavad neid rinnapiima kaudu

Ravimi omaduste kokkuvõte

Punkt 4.6 Imetamine

Metadoon eritub rinnapiima vähesel määral. Imetamise soovitamise kohta otsuse tegemisel tuleb võtta arvesse kliinilise spetsialisti nõuandeid ja kaaluda, kas naine saab metadooni püsivat säilitusannust ja tarvitab jätkuvalt illegaalseid aineid. Kui kaalutakse imetamist, peab metadooni 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 metadooni kogus ei ole rinnapiimatoidul olevatel imikutel võõrutusnähtude täielikuks pärssimiseks piisav, võib see leevendada vastsündinute abstinentsisündroomi raskusastet. Kui imetamine tuleb katkestada, tuleb seda teha järkjärgult, sest järsk rinnapiimast võõrutamine võib imikul suurendada ärajätunähte.

Pakendi infoleht:

2. jagu

Rasedus ja imetamine

Konsulteerige arstiga, kui imetate või plaanite metadooni tarvitamise ajal imetada, sest see võib mõjutada teie last. Jälgige oma last selliste ebatavaliste nähtude ja sümptomite suhtes, nagu unisuse suurenemine (tavapärasest unisem), hingamisraskused või jäikus. Mistahes selliste sümptomite ilmnemisel pidage kohe nõu oma arstiga.

2. Neerupealiste puudulikkus

Ravimi omaduste kokkuvõte

Punkt 4.4

Neerupealiste puudulikkus

Opioidsed valuvaigistid võivad põhjustada pöörduvat neerupealiste puudulikkust, mis nõuab jälgimist ja asendusravi glükokortikoidiga. Neerupealiste puudulikkuse sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, isutus, väsimus, nõrkus, pearinglus või madal vererõhk.

Pakendi infoleht

2. jagu. Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Konsulteerige arsti või apteekriga, kui teil esinevad Xi tarvitamisel mistahes järgmised sümptomid:

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

3. Vähenenud suguhormoonid

Ravimi omaduste kokkuvõte

Punkt 4.4

Vähenenud suguhormoonid ja suurenenud prolaktiin

Opioidsete valuvaigistite pikaajalist kasutamist võib seostada suguhormoonide taseme vähenemise ja prolaktiini taseme suurenemisega. Sümptomiteks on vähenenud libiido, impotentsus või amenorröa.

Pakendi infoleht

2. jagu. Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada suguhormoonide taseme vähenemist ja hormooni prolaktiin taseme suurenemist. Pöörduge oma arsti poole, kui teil esinevad sümptomid nagu vähenenud libiido, impotentsus või menstruatsiooni puudumine (amenorröa).

4. Koostoime serotonergiliste ravimitega

Ravimi omaduste kokkuvõte

Punkt 4.5

Serotonergilised ravimid:

Metadooni samaaegsel kasutamisel koos petidiini, monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorite ja serotonergiliste ainete nagu selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) ja tritsüklilised antidepressandid (TCAd) võib tekkida serotonergiline sündroom. Serotoniini sündroomi sümptomiteks võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid.

Pakendi infoleht

2. jagu – Muud ravimid ja metadoon

Kõrvaltoimete risk suureneb metadooni samaaegsel kasutamisel koos antidepressantidega (näiteks tsitalopraam, duloksetiin, estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, venlafaksiin, amitriptüliin, klomipramiin, imipramiin, nortriptüliin). Pöörduge oma arsti poole, kui teil esinevad sümptomid, nagu:

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

5. Hüpoglükeemia

Ravimi omaduste kokkuvõte

Punkt 4.4

Hüpoglükeemia

Metadooni üledoosi või annuse suurendamisel on täheldatud hüpoglükeemiat. Annuse suurendamisel on soovitatav kontrollida regulaarselt veresuhkrutaset (vt lõike 4.8 ja 4.9).

Punkt 4.8

Ainevahetus- ja toitumishäired SOC

Hüpoglükeemia (esinemissagedus pole teada)

Punkt 4.9

Täheldatud on hüpoglükeemiat.

Pakendi infoleht

3. jagu – Kui võtate Xi rohkem kui ette nähtud

See võib põhjustada **madalat veresuhkrutaset**

4. jagu – Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus pole teada: madal veresuhkrutase

Lisa III

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

CMDh seisukoha vastuvõtmine:	CMDh kohtumine jaanuaris 2020
Seisukoha lisade tõlgete esitamine pädevatele riiklikele asutustele:	15. märts 2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloo hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. mai 2020