

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Opioīdu toksicitāte zīdaiņiem ar mātes piena starpniecību

Pamatojoties uz *PRAC* ieteikumiem, kas publicēts 2019. gada martā, levometadona un metadona oriģinālo zāļu ražotājiem tika prasīts sniegt kritisku analīzi attiecībā uz risku zīdaiņiem, kuri pakļauti šo zāļu iedarbībai ar mātes piena starpniecību. No trim gadījumiem, kas saistīti ar levometadonu, nevar iegūt pietiekami daudz pierādījumu par nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem, kas ar mātes piena starpniecību ir pakļauti kompānijas levometadonu saturošu zāļu iedarbībai. Turpretī pierādījumi no literatūrā publicētiem gadījumiem attiecas uz metadonu.

Tomēr, kā norādīts PSUSA/00002004/201905 paralēlajā novērtējumā, publicētajos datos ir ietverti nopietnu nevēlamu notikumu gadījumi, par kuriem ziņots zīdaiņiem, kas ar mātes piena starpniecību pakļauti metadona iedarbībai. Kopējais ziņoto toksicitātes un īpaši nāves gadījumu skaits ar krūti barotiem zīdaiņiem joprojām ir ārkārtīgi mazs, un cēloņsakarības noteikšana ir ļoti sarežģīta vairāku citu neskaidru vai predisponējošu faktoru dēļ. Iesniegtie gadījumi tiek uzskatīti par nepietiekamiem, lai šajā sakarā tie būtu par pamatu produkta informācijas (PI) atjaunināšanai. Neskatoties uz to, riska mazināšanas ieteikumi mātēm saistībā ar nevēlamu notikumu novērošanu ar krūti barotiem zīdaiņiem PI nav regulāri sastopami, tikai dažām zālēm tajā uzsvērta nepieciešamība kontrolēt sedāciju. Neskatoties uz pieejamo datu ierobežojumiem, tiek apsvērta piesardzība atjaunināt metadona (levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums) PI par lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā.

Tā kā tika pierādīts, ka levometadons var izdalīties arī mātes pienā, tika ieteikts grozīt arī levometadona PI.

Mijiedarbība ar serotonīnērgiskām zālēm

PADZ pārskata periodā *FDA* (*Food and Drug Administration – ASV Pārtikas un zāļu pārvalde*) publicēja drošības ziņojumu par serotonīna sindromu visai opioīdu pretsāpju zāļu grupai. Vairāki RAĪ ir atjauninājuši savas PI, pamatojoties uz *FDA* ziņojumu. *EVDAS* (*EudraVigilance Data Analysis System*) tika identificēti metadona un serotonīna sindroma gadījumi, visos ziņots par vienlaikus lietotām zālēm, tādām kā SSAI (selektīvi serotonīna atpakaļsaistes inhibitori), SNAI (serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori), TCA (tricikliskie antidepresanti) vai nelegālajām vielām. Tika atzīmēts arī palielināts publicētās literatūras daudzums, kurā aprakstīts serotonīna sindroms metadona lietotājiem, un šajos gadījumos nevar izslēgt metadona lomu. Turklāt sintētiskie piperidīna opioīdi (tādi kā metadons) ir vāji serotonīna atpakaļsaistes inhibitori, kas var izraisīt serotonīna līmeņa paaugstināšanos. Pamatojoties uz šiem datiem, *PRAC* piekrīt, ka, tā kā metadons ir levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums, ieteicams atjaunināt arī levometadona ZA 4.5. apakšpunktu un LI.

Virsnieru mazspēja

PADZ pārskata periodā *FDA* publicēja drošības paziņojumu par virsnieru mazspēju visai opioīdu pretsāpju zāļu klasei. Vairāki metadona RAĪ ir atjauninājuši PI, pamatojoties uz *FDA* paziņojumu. Lielākajā daļā ZA ir brīdinājums par virsnieru mazspējas pasliktināšanās risku pacientiem ar iepriekšēju virsnieru garozas mazspēju. *EVDAS* ir 8 gadījumi (2 spontāni un 6 no literatūras), kas akcentē ar metadona lietošanu saistītu virsnieru mazspēju.

Atsevišķu gadījumu drošības ziņojumu un publicētās literatūras liecības ir ierobežotas, taču medicīnas literatūrā ir publicēti vairāki ticami metadona izraisītas virsnieru mazspējas mehānismi, kas apstiprina, ka opioīdu ievadīšana var mijiedarboties ar hipotalāma-hipofīzes ceļiem un būt saistīta ar samazinātu glikokortikoīdu atbildes reakciju uz akūtu HHV (hipotalāma-hipofīzes-virsnieru) ass aktivizēšanu. AKTH (adrenokortikotropais hormons) mediētā kortizola izdalīšanās bija ievērojami mazāka metadona ilgstošiem lietotājiem, kas liek domāt, ka ilgstoša opioīdu lietošana var noārdīt AKTH/bēta-

endorfīna sistēmu, tādējādi izraisot sekundāru hipoadrenalismu; 5 pacientiem ar metadona atkarību tika novērota kortizola izdalīšanās samazināšanās pēc AKTH. Līdzīgi kā ar morfinu, kā arī iespējamā riska nopietnības dēļ PRAC piekrīt, ka, tā kā metadons ir levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums, ieteicams atjaunināt levometadona ZA 4.4. apakšpunktu (un LI), lai pievienotu brīdinājumu, ka opioīdu pretsāpju līdzekļi var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kam nepieciešama uzraudzība un glikokortikoīdu aizstājterapija.

Pazemināts dzimumhormonu līmenis

PADZ pārskata periodā FDA publicēja drošības ziņojumu par pazeminātu dzimumhormonu līmeni saistībā ar visu opioīdu pretsāpju zāļu grupu. Vairāki RAĪ ir atjauninājuši savu PI, pamatojoties uz FDA paziņojumu. Gan endogēnie, gan eksogēnie opioīdi var saistīties ar opioīdu receptoriem galvenokārt hipotalāmā un, iespējams, arī hipofīzē un dzimumdziedzeros, lai modulētu dzimumdziedzeru darbību. Dati liecina, ka lielākā daļa opioīdu, tos ilgstoši lietojot, spēj izraisīt hipogonādismu ar vai bez seksuālās disfunkcijas simptomiem. Datus no spontāniem ziņojumiem ir grūtāk interpretēt, ņemot vērā ziņošanas raksturu un paredzamos jaucējfaktorus. Parastās izpaušmes ietver zemu dzimumtieksmi, erektilo disfunkciju un amenoreju, kas minētas visvairāk pārskatīto ZA 4.8. apakšpunktā. Ticamais darbības mehānisms, jau minētie jautājumi un attiecīgās literatūras publikācijas dod pietiekamu pamatojumu, lai ieteiktu ZA 4.4. apakšpunkta atjaunināšanu metadonu saturošām zālēm. Tādēļ PRAC iesaka šādus atjauninājumus arī levometadonam.

Hipoglikēmija

Ziņojuma pārskata periodā tika publicēti vairāki zinātniski raksti, akcentējot nopietnus hipoglikēmijas gadījumus metadona pārdozēšanas vai devas palielināšanas kontekstā, dažos norādot uz izteiktu saistību starp metadona lietošanu un glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs un ievērojami paaugstinātu hipoglikēmijas līmeni. Efekts izrādās salīdzināms gan ar intravenozai, gan perorālai metadona lietošanai. Ir redzama skaidra devas un atbildes reakcijas līkne, un līdzīga ietekme nav novērota citiem opioīdiem, kas liecina, ka šis efekts var būt raksturīgs metadonam. Metadona relatīvi ilgais eliminācijas pusperiods salīdzinājumā ar citiem opioīdiem var liecināt par mehānismu, kas saistīts ar tā pastāvīgo iedarbību uz HHV asi, lai gan nepieciešami papildu pētījumi. Ņemot vērā lielo publikāciju skaitu ziņojuma periodā, visiem izceļot nopietnus hipoglikēmijas gadījumus metadona pārdozēšanas vai devas palielināšanas kontekstā, ieteicams atjaunināt ZA 4.4., 4.8. un 4.9. apakšpunktu (un atbilstoši atjaunināt LI) ar hipoglikēmiju. Tāpēc šādu atjauninājumu PRAC iesaka arī levometadonam.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas 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 aktīvo vielu 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)

1. Opioīdu toksicitāte zīdaiņiem, kurus baro ar krūts pienu

Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts “Barošana ar krūti”

Levometadons mazā daudzumā izdalās krūts pienā.

Attiecībā uz levometadonu lēmumā par ieteikumu barot bērnu ar krūti jāņem vērā klīniskā speciālista padoms un jāapsver, vai sieviete lieto stabilu levometadona uzturošo devu un vai ilgstoši lieto jebkādas neatļautas vielas. Ja tiek apsvērta barošana ar krūti, levometadona devai jābūt pēc iespējas mazākai. Zāļu parakstītājiem vajadzētu ieteikt ar krūti barojošām sievietēm uzraudzīt, vai zīdainim neparādās sedāciju un elpošanas grūtības un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, tiklīdz tas notiek. Lai gan levometadona daudzums, kas izdalās mātes pienā, ir nepietiekams, lai pilnīgi nomāktu atcelšanas simptomus ar krūti barotiem zīdaiņiem, tas var mazināt jaundzimušo atcelšanas sindroma smagumu. Ja ir nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti, tas jā dara pakāpeniski, jo pēkšņa atšķiršana no krūts zīdainim var pastiprināt atcelšanas simptomus.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Grūtniecība un barošana ar krūti

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti levometadona <lietošanas/ārstešanas ar levometadonu> laikā, jo tas var ietekmēt Jūsu bērnu. Uzraugiet, vai Jūsu bērnam neparādās neierastas pazīmes un simptomi, piemēram, pastiprināta miegainība (lielāka nekā parasti), apgrūtināta elpošana vai ģeģerums. Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

2. Virsnieru mazspēja

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Virsnieru mazspēja

Opioīdi var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kam nepieciešama uzraudzība un glikokortikoidu aizstājterapija. Virsnieru mazspējas simptomi var ietvert sliktu dūšu, vemšanu, ēstgribas zudumu, nogurumu, vājumu, reiboni vai pazeminātu asinsspiedienu.

Lietošanas instrukcija

2. punkts “Brīdinājumi un piesardzība”

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja, lietojot X, Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- **vājums, nogurums, ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana vai pazemināts asinsspiediens.** Tas var būt simptoms, ka virsnieres ražo pārāk maz kortizola hormona, un Jums var būt nepieciešams papildus lietot hormonu.

3. Pazemināts dzimumhormonu līmenis

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Pazemināts dzimumhormonu līmenis un paaugstināts prolaktīna līmenis

Ilgstoša opioīdu lietošana var būt saistīta ar pazeminātu dzimumhormonu līmeni un paaugstinātu prolaktīna līmeni. Simptomi ietver pazeminātu dzimumtieksmi, impotenci vai amenoreju.

Lietošanas instrukcija

2. punkts "Brīdinājumi un piesardzība"

Ilgstoša opioīdu lietošana var izraisīt pazeminātu dzimumhormonu līmeni un paaugstinātu hormona prolaktīna līmeni. Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas tādi simptomi kā pazemināta dzimumtieksme, impotence vai menstruāciju zudums (amenoreja).

4. Mijiedarbība ar serotonīnērgiskām zālēm

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

Serotonīnērgiskas zāles

Serotonīnērgiskais sindroms var rasties, vienlaicīgi lietojot metadonu (levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums) ar petidīnu, monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem un tādiem serotonīna līdzekļiem kā selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) un tricikliskie antidepresanti (TCA). Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, neiromuskulārus traucējumus un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Lietošanas instrukcija

2. punkts – Citas zāles un levometadons

Blakusparādību risks paaugstinās, ja levometadonu lietojat vienlaicīgi ar antidepresantiem (tādiem kā citaloprāms, duloksetīns, escitaloprāms, fluoksetīns, fluvoksamīns, paroksetīns, sertralīns, venlafaksīns, amitriptilīns, klomipramīns, imipramīns, nortriptilīns). Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas tādi simptomi kā:

- psihiskā stāvokļa izmaiņas (piemēram, trauksme, halucinācijas, koma),
- ātra sirdsdarbība, nestabils asinsspiediens, drudzis,
- pārmērīgi refleksi, traucēta koordinācija, muskuļu stīvums,
- kuņģa-zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja).

5. Hipoglikēmija

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Hipoglikēmija

Hipoglikēmija novērota saistībā ar metadona (levometadona un dekstrometadona racēmisks maisījums) pārdozēšanu vai devas palielināšanu. Devas palielināšanas laikā ieteicama regulāra cukura līmeņa asinīs kontrole (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

4.8. apakšpunkts

Vielmaiņas un uztures traucējumi (OSK)

Hipoglikēmija (biežums nav zināms).

4.9. apakšpunkts

Ziņots par hipoglikēmiju.

Lietošanas instrukcija

3. punkts – Ja esat lietojis levometadonu vairāk nekā noteikts
Tas var izraisīt **zemu cukura līmeni asinīs.**

4. punkts – Iespējamās blakusparādības
Biežums nav zināms: zems cukura līmenis asinīs.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada janvārī <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2020. gada 15. martā
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2020. gada 14. maijā