

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за левометадон, научните заключения са, както следва:

Опиоидна токсичност при кърмачета с експозиция чрез кърмата

Въз основа на препоръката на PRAC, публикувана през март 2019 г., от производителите на иновативните лекарствени продукти, съдържащи левометадон и метадон е поискано да предоставят критичен анализ относно риска от експозиция на кърмачета чрез кърмата. От трите случая, свързани с левометадон, не могат да бъдат получени достатъчно данни за НЛР при кърмачета с експозиция чрез кърмата на продукта на компанията, съдържащ левометадон. От друга страна са налице данни от публикувани случаи в литературата, отнасящи се за метадон.

Както е посочено в паралелната оценка на PSUSA/00002004/201905 обаче, публикуваните данни съдържат случаи на сериозни нежелани събития, съобщени при кърмачета с експозиция на метадон чрез кърмата. Общият брой на съобщените случаи на токсичност, и конкретно смъртни случаи при кърмачета, остава изключително нисък и установяването на причинно-следствена връзка е доста трудно поради редица други смущаващи или предразполагащи фактори. Представените случаи се считат за недостатъчни, за да подкрепят актуализация на продуктовата информация по този повод. Независимо от това в продуктовата информация обичайно не се съдържа съвет, насочен към майките относно наблюдението за нежелани събития при кърмачета, с цел свеждане на риска до минимум, като само при някои продукти се подчертава необходимостта от наблюдение за седация. Въпреки ограниченията на наличните данни, се счита за разумно да се актуализира ПИ за метадон (рацемична смес от левометадон и декстрометадон) относно употребата по време на кърмене.

Тъй като е установено, че левометадон може също да преминава в кърмата, препоръчва се промяна и в ПИ на левометадон.

Взаимодействие със серотонинергични лекарства

По време на периода, обхванат от ПАДБ, FDA публикува съобщение във връзка с безопасността относно серотонинов синдром за целия клас лекарства опиоидни аналгетици. Редица ПРУ са актуализирали своята ПИ въз основа на съобщението на FDA. В EVDas са идентифицирани случаи на метадонов и серотонинов синдром, като при всички се съобщава за съпстващо(и) лекарство(а), като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), селективни инхибитори на обратното захващане на норепинефрина (SNRI), трициклични антидепресанти (TCA), или забранени вещества. Забелязва се увеличен брой на публикуваните литературни данни, описващи серотонинов синдром при използващите метадон и ролята на метадон при тези случаи не може да се изключи. В допълнение, синтетичните пиперидинови опиоиди (като метадон) са слаби инхибитори на обратното захващане на серотонина, което може да доведе до повишаване на серотониновите нива. Въз основа на тези данни, PRAC се съгласява, че тъй като метадон е рацемична смес от левометадон и декстрометадон, се препоръчва актуализация и на точка 4.5 от КХП и листовката на левометадон.

Надбъбречна недостатъчност

По време на периода, обхванат от ПАДБ, FDA публикува съобщение във връзка с безопасността относно надбъбречна недостатъчност за целия клас лекарства опиоидни аналгетици. Редица ПРУ на продукти, съдържащи метадон са актуализирали своята продуктова информация въз основа на съобщението на FDA. Повечето от КХП съдържат предупреждение за риск от влошаване на надбъбречната недостатъчност при участници с предшестваща адренокортикална недостатъчност.

В EVDAS има 8 случая (2 спонтанни и 6 от литературни източници), описващи надбъбречна недостатъчност, свързана с употребата на метадон.

Данните от съобщенията за безопасност при отделни случаи и публикуваните литературни данни са ограничени, но в медицинската литература са публикувани редица вероятни механизми за индуцирана от метадон надбъбречна недостатъчност в подкрепа на това, че приложението на опиоиди може да взаимодейства с хипоталамо-хипофизната система и да бъде свързано с намален глюкокортикоиден отговор към остро активиране на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната (ХХН) ос. Медираното от АКТХ освобождаване на кортизол е значително по-малко при използващите метадон продължително време, което предполага, че продължителната употреба на опиати може да доведе до изчерпване на АКТХ/бетаендорфиновата система и по този начин да предизвика вторичен хипоадrenalизъм. При петима пациенти със зависимост, лекувани с метадон, е наблюдавано намаляване на освобождаването на кортизол след АКТХ. Подобно на подхода, използван при морфин и поради сериозността на потенциалния риск, PRAC се съгласява, че тъй като метадон е рацемична смес от левометадон и декстрометадон, се препоръчва актуализация на точка 4.4 от КХП на левометадон (и на листовката), за да се включи предупреждение, че опиоидните аналгетици могат да доведат до обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща наблюдение и глюкокортикоидна заместителна терапия.

Понижени нива на половите хормони

По време на периода, обхванат от ПАДБ, FDA публикува съобщение във връзка с безопасността относно намалени нива на полови хормони за целия клас лекарства опиоидни аналгетици. Редица ПРУ са актуализирали своята продуктова информация въз основа на съобщението на FDA. Опиоидите, както ендогенни, така и екзогенни, са в състояние да се свързват с опиоидните рецептори предимно в хипоталамуса, а потенциално също и в хипофизата и половите жлези, за да модулират гонадната функция. Данните показват, че повечето опиоиди, когато се използват продължително време, могат да предизвикат хипогонадизъм със или без симптоми на сексуална дисфункция. Данните от спонтанни съобщения са по-трудни за интерпретиране, като се има предвид естеството на съобщаване и очакваните смущаващи фактори. Честите прояви включват ниско либидо, еректилна дисфункция и аменорея, които са посочени в точка 4.8. на повечето прегледани КХП. Вероятният механизъм на действие, вече изброените предпочитани термини (PTs) и съответните литературни публикации, предоставят достатъчно основание да се препоръча актуализация на точка 4.4. от КХП на продукти, съдържащи метадон. Затова такава актуализация се препоръчва от PRAC и за левометадон.

Хипогликемия

По време на разглеждания период на съобщаване бяха публикувани редица научни статии, описващи сериозни случаи на хипогликемия в контекста на предозиране с метадон или повишаване на дозата, като някои от тях показват силна връзка между експозицията на метадон и понижението на глюкозата в кръвта, и значително увеличената честота на случаи на хипогликемия. Изглежда, че ефектът е сравним както при интравенозно, така и при перорално приложение на метадон. Кривата доза-отговор показва ясна зависимост между дозата и отговора, но не са наблюдавани подобни ефекти при други опиоиди, което предполага, че този ефект може да е специфичен за метадон. Сравнително дългият полуживот на метадон в сравнение с други опиоиди може да предполага механизъм, свързан с неговия постоянен ефект върху ХХН ос, въпреки че е необходимо допълнително изследване. Като се има предвид големият брой публикации по време на периода на съобщаване, всички посочени сериозни случаи на

хипогликемия в контекста на предозиране с метадон или повишаване на дозата, се препоръчва актуализация на точка 4.4, 4.8 и 4.9 от КХП (и съответна актуализация на листовката) относно РТ хипогликемия. Затова такава актуализация се препоръчва от PRAC и за левометадон.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за левометадон, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) левометадон е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи левометадон, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешения за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

1. Опиоидна токсичност при кърмачета с експозиция чрез кърмата

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.6 Кърмене

Левометадон се екскретира в кърмата, достигайки ниски нива.

Относно левометадон, решението дали да се препоръча кърмене трябва да се вземе, като се има предвид съвета на медицинския специалист, и да се вземе под внимание дали жената е на установена поддържаща доза левометадон и продължителна употреба на забранени вещества. Ако се обмисля кърмене, дозата левометадон трябва да е възможно най-ниска. Предписващите лекари трябва да съветват кърмещите жени да наблюдават кърмачето за седация и затруднено дишане и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако това се случи. Въпреки че количеството левометадон, което се екскретира в кърмата, не е достатъчно за пълно потискане на симптомите на отнемане при кърмачетата на естествено хранене, това може да намали тежестта на неонаталния абстинентен синдром. Ако е необходимо да се преустанови кърменето, това трябва да се извърши постепенно, тъй като рязкото отбиване може да засили симптомите на отнемане при кърмачето.

Листовка:

Точка 2

Бременност и кърмене

Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите, докато <приемате><се лекувате с> левометадон, тъй като това може да повлияе на Вашето бебе. Наблюдавайте Вашето бебе за необичайни признаци и симптоми, като повишена сънливост (повече от обикновено), затруднено дишане или изтощение. Консултирайте се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някой от тези симптоми.

2. Надбъбречна недостатъчност

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидите могат да предизвикат обратима надбъбречна недостатъчност, което изисква наблюдение и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на надбъбречна недостатъчност може да включват гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замаяност или ниско кръвно налягане.

Листовка

Точка 2 Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако получите някои от следните симптоми, докато приемате X:

- **Слабост, умора, липса на апетит, гадене, повръщане или ниско кръвно налягане. Това може да е симптом, че надбъбречните жлези произвеждат твърде малко от хормона кортизол и може да се наложи да приемате допълнително хормони.**

3. Понижени нива на половите хормони

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Понижени нива на половите хормони и повишени нива на пролактин

Продължителната употреба на опиоиди може да е свързана с понижени нива на половите хормони и повишени нива на пролактин. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.

Листовка

Точка 2 Предупреждения и предпазни мерки

Продължителната употреба на опиоиди може да доведе до понижени нива на половите хормони и повишени нива на хормона пролактин. Свържете се с Вашия лекар, ако имате симптоми като намалено либидо, импотентност или липса на менструация (аменорея).

4. Взаимодействие със серотонинергични лекарства

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.5

Серотонинергични лекарства

При съпътстващо приложение на метадон (рацемична смес от левометадон и декстрометадон) с петидин, моноаминооксидазни (MAO) инхибитори и лекарства, повлияващи нивата на серотонин, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на норепинефрина (SNRI) и трициклични антидепресанти (TCA), може да се развие серотонинов синдром. Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

Листовка

Точка 2 – Други лекарства и левометадон

Рискът от нежелани реакции се увеличава, ако използвате левометадон едновременно с антидепресанти (като циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, венлафаксин, амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, нортриптилин). Свържете се с Вашия лекар, ако получите симптоми като например:

- **Промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома)**
- **Ускорен пулс, нестабилно кръвно налягане, повишена температура**
- **Засилване на рефлексите, нарушена координация, мускулна скованост**
- **Стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария)**

5. Хипогликемия

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Хипогликемия

Наблюдавана е хипогликемия при предозиране с метадон (рацемична смес от левометадон и декстрометадон) или при повишаване на дозата. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната захар при повишаване на дозата (вж. точка 4.8 и точка 4.9).

Точка 4.8

СОК Нарушения на метаболизма и храненето

Хипогликемия (с неизвестна честота).

Точка 4.9

Има съобщения за хипогликемия.

Листовка

Точка 3 – Ако сте приели повече от необходимата доза левометадон
Това може да доведе до **ниска кръвна захар**

Точка 4 – Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота: **ниска кръвна захар**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Януари /2020 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15 март 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 май 2020 г.