

Příloha I
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) levomethadonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Toxicita opioidů u kojenců exponovaných prostřednictvím mateřského mléka

Na základě doporučení Farmakovigilančního výboru (PRAC) zveřejněného v březnu 2019 byli držitelé rozhodnutí o registraci originálních léčivých přípravků obsahujících levomethadon a methadon požádáni o provedení kritické analýzy rizika u kojenců exponovaných methadonem a levomethadonem prostřednictvím mateřského mléka. Ze tří případů souvisejících s levomethadonem nebylo možné získat dostatek důkazů o nežádoucích účincích u kojenců exponovaných levomethadonem prostřednictvím mateřského mléka. Důkazy vycházející z případů publikovaných v literatuře se týkají methadonu.

Jak je však uvedeno v paralelním hodnocení pro methadon (PSUSA/00002004/201905), mezi publikovanými daty jsou obsaženy případy závažných nežádoucích účinků hlášených u kojenců exponovaných methadonem prostřednictvím mateřského mléka. Celkový počet hlášených případů toxicity a konkrétně úmrtí kojených dětí zůstává extrémně nízký a stanovení kauzální souvislosti je nesmírně náročné vzhledem k řadě dalších matoucích nebo predisponujících faktorů. Předložené případy se v tomto ohledu považují za nedostatečné pro podporu jakékoli aktualizace informací o přípravku. Avšak doporučení pro matky, aby sledovaly nežádoucí účinky u kojených dětí, se v informacích o přípravku obvykle nevyskytuje, pouze u některých přípravků se zdůrazňuje potřeba sledovat děti kvůli sedaci. Přestože dostupné údaje jsou omezené, považuje se za rozumné aktualizovat informace o přípravku pro methadon (racemické směsi levomethadonu a dextromethadonu) o použití během kojení.

Protože bylo prokázáno, že levomethadon může také přecházet do mateřského mléka, doporučuje se provést změnu v informacích o přípravku také pro levomethadon.

Interakce se serotoninergními léčivy

Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA) během období sledovaného v PSUR zveřejnil bezpečnostní oznámení týkající se rizika serotoninového syndromu u celé třídy opioidních analgetik. Řada držitelů rozhodnutí o registraci své informace o přípravku na základě sdělení FDA aktualizovala. V databázi EudraVigilance byly identifikovány případy serotoninového syndromu v souvislosti s methadonem; všechny uváděly konkomitantní medikaci jako jsou SSRI, SNRI, TCA nebo zakázané látky. Bylo také zaznamenáno zvýšené množství publikací popisujících serotoninový syndrom u osob užívajících methadon, příčinnou souvislost s methadonem v těchto případech nelze vyloučit. Syntetické piperidinové opioidy (jako je methadon) jsou slabými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, což by mohlo vést ke zvýšení hladin serotoninu. Na základě těchto údajů se výbor PRAC shodl na tom, že aktualizace bodu 4.5 SmPC a PIL se doporučuje také pro levomethadon, protože methadon je racemickou směsí levomethadonu a dextromethadonu.

Adrenální insuficience

FDA během období sledovaného v PSUR zveřejnila bezpečnostní oznámení týkající se adrenální insuficience u celé třídy opioidních analgetik. Řada držitelů rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících methadon své informace o přípravku na základě sdělení FDA aktualizovala. Většina souhrnů údajů o přípravku obsahuje upozornění týkající se rizika zhoršení adrenální insuficience u osob s preexistující adrenokortikální insuficiencí. V databázi EudraVigilance je nahlášeno 8 případů (2 spontánní hlášení a 6 z literatury) adrenální insuficience spojené s užíváním methadonu.

Důkazy z hlášení nežádoucích účinků a z publikované literatury jsou omezené, ale současně byla v lékařské literatuře publikována řada pravděpodobných biologických mechanismů methadonem indukované adrenální insuficience, což podporuje možnou interakci podávaných opioidů s hypothalamo-hypofyzární osou a souvislost se sníženou glukokortikoidní odpovědí na akutní aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). U chronických uživatelů methadonu bylo uvolňování kortisolu zprostředkované ACTH významně nižší, což nasvědčuje tomu, že chronické užívání opioidů může vyčerpat systém ACTH/betaendorfin, a vyvolat tak sekundární hypoadrenalismus; u 5 pacientů se závislostí léčených methadonem se prokázalo snížené uvolňování kortisolu po ACTH. Podobně jako u morfinu a

vzhledem k závažnosti potenciálního rizika a k faktu, že methadon je racemickou směsí levomethadonu a dextromethadonu, výbor PRAC odsouhlasil doporučení aktualizovat bod 4.4 SmPC (a PIL) rovněž pro levomethadon a zařadit upozornění, že opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní adrenální insuficienci vyžadující monitorování a substituční terapii glukokortikoidy.

Snížení hladin pohlavních hormonů

FDA během období sledovaného v PSUR zveřejnila bezpečnostní oznámení týkající se rizika snížené hladiny pohlavních hormonů pro celou třídu opioidních analgetik. Řada držitelů rozhodnutí o registraci své informace o přípravku na základě sdělení FDA aktualizovala. Endogenní i exogenní opioidy se mohou vázat na opioidní receptory primárně v hypothalamu a potenciálně i v hypofýze a gonádách a mohou modulovat funkci pohlavních orgánů. Údaje naznačují, že většina opioidů při dlouhodobém užívání je schopna indukovat hypogonadismus se symptomy sexuální dysfunkce nebo i bez nich. Interpretace dat ze spontánních hlášení je obtížnější vzhledem k povaze hlášení a očekávaným matoucím faktorům. Mezi běžné nežádoucí účinky patří snížené libido, erektilní dysfunkce a amenorea, které jsou uvedeny v bodu 4.8 většiny SmPC. Pravděpodobný mechanismus účinku, již uvedené nežádoucí účinky a související publikace poskytují dostatečné důvody pro doporučení aktualizovat bod 4.4 SmPC u přípravků obsahujících methadon. Stejnou aktualizaci SmPC výbor PRAC doporučuje i u levomethadonu.

Hypoglykemie

Během sledovaného období byly publikovány odborné články upozorňující na závažné případy hypoglykemie v souvislosti s předávkováním methadonem nebo se zvyšováním jeho dávky, přičemž některé uváděly silnou asociaci mezi expozicí methadonu a snížením hladiny glukózy v krvi a na významnou hladinu hypoglykemie. Zdá se, že účinek je u i.v. a perorálního podání methadonu srovnatelný. Je zřejmá jasná křivka závislosti odpovědi na dávce. Podobné účinky nebyly u jiných opioidů zaznamenány, což nasvědčuje tomu, že tento účinek může být specifický pro methadon. Relativně dlouhý poločas methadonu v porovnání s ostatními opioidy může naznačovat biologický mechanismus související s jeho trvalým působením na osu HPA, je však zapotřebí dalších výzkumů. Vzhledem k velkému počtu publikací během sledovaného období, které poukazují na závažné případy hypoglykemie v souvislosti s předávkováním methadonem nebo se zvyšováním jeho dávky, se doporučuje aktualizovat body 4.4, 4.8 a 4.9 SmPC (a provést odpovídající aktualizace v PIL) o nežádoucí účinek hypoglykemie. Stejnou aktualizaci SmPC výbor PRAC doporučuje i u levomethadonu.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se levomethadonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících levomethadon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem levomethadonu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II
**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

1. Toxicita opioidů u kojenců exponovaných prostřednictvím mateřského mléka

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.6 Kojení

Levomethadon se v malém množství vylučuje do mateřského mléka.

Při rozhodování o doporučení kojení při užívání levomethadonu se má vzít v úvahu doporučení odborného lékaře a je třeba zvážit, zda žena užívá stabilní udržovací dávku levomethadonu a zda případně pokračuje v užívání zakázaných látek. Pokud se kojení považuje za nezbytné, má být použita nejnižší možná dávka levomethadonu. Předepisující lékař má kojící ženu poučit o tom, že je třeba u kojence monitorovat z hlediska sedace a dýchacích potíží a že je v případě jejich výskytu třeba vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Přestože množství levomethadonu vylučovaného do mateřského mléka není dostatečné k úplnému potlačení abstinčních příznaků u kojených dětí, může zmírnit závažnost abstinčního syndromu novorozence. Pokud je nutné kojení ukončit, je třeba tak učinit postupně, protože náhlé odstavení může u kojence zvýšit abstinční příznaky.

Příbalová informace:

Bod 2

Těhotenství a kojení

Pokud kojíte nebo plánujete kojit během léčby levomethadonem, poraďte se s lékařem, protože levomethadon může mít vliv na Vaše dítě. Sledujte u svého dítěte abnormální známky a příznaky, například zvýšenou spavost (větší než obvykle), dýchací problémy nebo ochablost. Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

2. Adrenální insuficience

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Adrenální insuficience

Opioidy mohou vyvolat reverzibilní adrenální insuficienci vyžadující monitorování a substituční terapii glukokortikoidy. Symptomy adrenální insuficience mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

Příbalová informace

Bod 2 Upozornění a opatření

Jestliže se u Vás během užívání <přípravku X> vyskytne některý z následujících příznaků, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- **Slabost, únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, zvracení nebo nízký krevní tlak. Může to být příznakem tvorby příliš malého množství hormonu kortisolu nadledvinkami a bude možná potřeba, abyste užíval(a) hormonální doplněk.**

3. Snížení hladiny pohlavních hormonů

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Snížení hladiny pohlavních hormonů a zvýšení hladiny prolaktinu

Dlouhodobé podávání opioidů může být spojeno se snížením hladin pohlavních hormonů a zvýšením hladiny prolaktinu. Symptomy zahrnují snížené libido, impotenci nebo amenoreu.

Příbalová informace

Bod 2 Upozornění a opatření

Dlouhodobé podávání opioidů může způsobit snížení hladin pohlavních hormonů a zvýšení hladin hormonu prolaktinu. Kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako snížené libido, impotence nebo vynechání menstruace (amenorea).

4. Interakce se serotonergními léčivy

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.5

Serotonergní léčiva:

Serotoninový syndrom se může vyskytnout při současném podávání methadonu (racemické směsi levomethadonu a dextromethadonu) s pethidinem, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a serotoninovými látkami, jakými jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva (TCA). Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny mentálního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

Příbalová informace

Bod 2 – Další léčivé přípravky a levomethadon

Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, jestliže užíváte levomethadon současně s antidepresivy (například citalopramem, duloxetinem, escitalopramem, fluoxetinem, fluvoxaminem, paroxetinem, sertralinem, venlafaxinem, amitriptylinem, klomipraminem, imipraminem, nortriptylinem). Kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako:

- změna duševního stavu (např. neklid, halucinace, bezvědomí)
- rychlý srdeční tep, nestabilní krevní tlak, horečka
- přehnané reflexy, narušená koordinace, svalová ztuhlost
- zažívací obtíže (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem)

5. Hypoglykemie

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Hypoglykemie

Hypoglykemie byla pozorována v souvislosti s předávkováním nebo se zvyšováním dávky methadonu (racemické směsi levomethadonu a dextromethadonu). Při zvyšování dávky se doporučuje pravidelné monitorování hladiny glukózy v krvi (viz body 4.8 a 4.9).

Bod 4.8

Poruchy metabolismu a výživy

Hypoglykemie (frekvence výskytu není známo)

Bod 4.9

Byla hlášena hypoglykemie.

Příbalová informace

Bod 3 – Jestliže jste užil(a) více levomethadonu, než jste měl(a)

Může to mít za následek **nízkou hladinu cukru v krvi.**

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): nízká hladina cukru v krvi

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. března 2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. května 2020