

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Vzhledem k údajům o zneužívání a závislosti u opioidů (porucha z užívání opioidů) dostupným z odborné literatury a z nedávno vyhodnocených zpráv PSUSA k některým opioidům se výbor PRAC domnívá, že stávající upozornění týkající se lékové závislosti a možného zneužívání pro léčivé přípravky obsahující methadon je třeba více zdůraznit. Závislost není uvedena jako nežádoucí účinek u všech národních SmPC obsahujících methadon, proto je ho třeba doplnit do bodu 4.8, a to v rámci třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy, s frekvencí „není známo“ (na základě dostupných dat totiž nelze stanovit frekvenci výskytu).

Vzhledem k údajům o náhodném požití u dětí se výbor PRAC kromě toho domnívá, že je nutné upravit příbalovou informaci tak, aby byly zdůrazněny případné závažné následky náhodného požití a důležitost vhodného uchování léku.

Na základě údajů z postmarketingových hlášení a údajů z odborné literatury a s ohledem na stávající údaje v informacích o jiných opioidních přípravcích je dále výbor PRAC toho názoru, že je nutné aktualizovat bod 4.5 SmPC a odpovídající body PIL tak, aby byly zdůrazněny interakce s gabapentinoidy a kanabinoidy.

Vzhledem k údajům o toxické leukoencefalopatii v kontextu předávkování methadonem dostupným z odborné literatury se výbor PRAC domnívá, že je nutné aktualizovat bod 4.9 tak, aby byla toxická encefalopatie popsána jako symptom akutního předávkování.

S ohledem na údaje o riziku centrální spánkové apnoe (CSA) dostupné z odborné literatury a ze spontánních hlášení a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku je výbor PRAC dále přesvědčen, že příčinná souvislost mezi methadonem a centrální spánkovou apnoí je přinejmenším možná, a pokládá za nutné aktualizovat body 4.4 a 4.8 SmPC a odpovídající body PIL.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se methadonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících methadon 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 methadonu 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 přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.2 (je-li uvedena schválená indikace methadonu léčba bolesti)

Způsob podání

...

Léčebné cíle a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů, v souladu s pokyny k léčbě bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušování léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již další léčbu methadonem nepotřebuje, doporučuje se snižovat dávku postupně, aby nedošlo ke vzniku symptomů z vysazení (viz bod 4.4). Není-li bolest odpovídajícím způsobem kontrolována, je třeba zvážit možnost, že došlo ke vzniku tolerance a progresi základního onemocnění (viz bod 4.4).

Bod 4.4 (všechna rozhodnutí o registraci, pokud není uvedeno jinak)

Návyk/tolerance/závislost **Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)**

Methadon je **opioidní** ~~markotikum~~ analgetikum, samo o sobě je vysoce návykové. Má dlouhý poločas, proto se může kumulovat. Jedna dávka k úlevě od symptomů může, pokud se opakuje každý den, vést ke kumulaci a případně úmrtí.

~~Stejně jako u morfinu se může rozvinout tolerance a závislost.~~

Při opakovaném podávání methadonu se může jako u jiných opioidů rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

(Následující dva odstavce jsou relevantní v případě, že je methadon schválen v indikaci léčba bolesti.)

Opakované používání přípravku [název přípravku] k léčbě bolesti může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a déletrvající léčba opioidy mohou riziko vzniku OUD zvýšit.

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby a v průběhu léčby se jimi řídit (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku [název přípravku] může způsobit předávkování a/nebo úmrtí.

U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

U pacientů bude nutné sledovat známky chování motivovaného získáním návykové látky (např. příliš časté žádosti o opakované předepsání). To se týká i kontroly souběžně užívaných

opiooidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a symptomy OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opiooidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opiooidů.

Bod 4.5

Je třeba doplnit následující interakci:

Současné užívání opiooidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opiooidy, respirační deprese a úmrtí.

.....

Kanabidiol

Současné podávání kanabidiolu může vést ke zvýšené koncentraci methadonu v plazmě.

Bod 4.8

Třída orgánových systémů „Respirační, hrudní a mediastinální poruchy“:

Syndrom centrální spánkové apnoe (kategorie frekvence „Není známo“).

Třída orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“:

Závislost (kategorie frekvence „Není známo“, pokud již není jiná frekvence uvedena).

Bod 4.9

Při předávkování methadonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Příbalová informace

Bod 2, Upozornění a opatření

Je třeba pamatovat na to, že dlouhodobé užívání methadonu může vést k toleranci léčivého přípravku a jak k tělesné, tak psychické závislosti na methadonu. Pokud máte jakékoli obavy, před podáním tohoto přípravku se poraďte s lékařem.

Tolerance, závislost a návyk

Tento přípravek obsahuje methadon, což je opiooid. Opakované užívání opiooidů může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj, tomu se říká tolerance). Opakované používání přípravku [název přípravku] může také způsobit závislost, zneužívání a návyk, a v jejich důsledku život ohrožující předávkování. (Následující věta je relevantní v případě, že je methadon schválen v indikaci léčba bolesti.) Riziko těchto nežádoucích účinků může narůstat s vyšší dávkou a delší dobou používání.

Při závislosti nebo návyku můžete mít pocit, že již nemáte kontrolu nad tím, kolik léčivého přípravku potřebujete užít nebo jak často jej užívat. (Následující věta je relevantní v případě, že

je methadon schválen v indikaci léčba bolesti.) Pokud přípravek používáte k léčbě bolesti, můžete mít pocit, že jej musíte používat i nadále, přestože Vám od bolesti již neulevuje.

Riziko vzniku závislosti nebo návyku je u každého člověka jiné. Riziko závislosti na přípravku {název přípravku} nebo návyku na něj u Vás může být zvýšené, pokud:

- Jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval alkohol, přípravky vydávané na lékařský předpis nebo nelegální návykové látky nebo na nich byl(a) závislý(á) („návyk“).

- Jste kuřák (kuřačka).

- Jste v minulosti měl(a) problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si při používání přípravku {název přípravku} všimnete kterékoli z následujících známek, může se jednat o známku toho, že jste se stal(a) závislým (závislou).

- Tento léčivý přípravek musíte používat déle, než Vám doporučil lékař.

- Musíte použít vyšší než doporučenou dávku.

- Tento přípravek používáte z jiných důvodů, než je předepsáno, například „zůstat v klidu“ nebo „pomoci Vám spát“.

- Opakovaně a neúspěšně jste se pokoušel(a) přestat tento přípravek používat nebo jej kontrolovat.

- Pokud přípravek vysadíte, necítíte se dobře, přičemž po jeho opětovném použití se cítíte lépe („abstinenční příznaky“, „příznaky z vysazení“).

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, porad'te se se svým lékařem, abyste probral(a), jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné přípravek vysadit a jak to učinit bezpečně (viz bod 3, „Jestliže jste přestal(a) používat přípravek {název přípravku}“).

Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat
Upozornění a opatření

Poruchy dýchání související se spánkem

Přípravek [název přípravku] může způsobit poruchy dýchání související se spánkem, jako je spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxemie (nízká hladina kyslíku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat přerušované dýchání během spánku, noční probuzení způsobené dušností, potíže s udržením spánku (probouzení se) nebo nadměrnou ospalost během dne. Jestliže si Vy nebo jiná osoba takových příznaků všimnete, obraťte se na svého lékaře. Ten může zvážit snížení dávky.

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

.....

Kanabidiol (lék používaný k léčbě epileptických záchvatů).

Gabapentin a pregabalin (přípravky používané k léčbě epilepsie, bolesti nervového původu nebo úzkosti) mohou zvýšit riziko předávkování opioidy a respirační deprese (potíže s dýcháním) a ohrozit Vás na životě.

Bod 3, Jak se přípravek [název přípravku] užívá

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>.

Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.>

(Následující věta je relevantní v případě, že je methadon schválen v indikaci léčba bolesti.)

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař také probere, co můžete očekávat od používání přípravku {název přípravku}, kdy a jak dlouho jej musíte používat, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek vysadit (viz také část „Jestliže jste přestal(a) přípravek {název přípravku} užívat“).

...

Jestliže jste použil(a) více přípravku, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) příliš mnoho methadonu, mohou se u Vás vyskytnout následující účinky:

...

...

– Porucha mozku (známá jako toxická leukoencefalopatie)

Bod 4, Možné nežádoucí účinky

Frekvence není známá (pokud již není jiná frekvence uvedena):

Můžete se stát závislý(á) na přípravku (název přípravku) (další informace viz bod 2, „Upozornění a opatření“)

Spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku)

Bod 5, Jak přípravek [název přípravku] uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí. Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup. Tento přípravek může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v lednu 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	13. března 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2023