

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη λεβομεθαδόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στο πλαίσιο της παράλληλης διαδικασίας PSUSA και σύμφωνα με τις πρόσφατες ενημερώσεις στις πληροφορίες προϊόντος για άλλα οπιοειδή, ζητήθηκαν ορισμένες αλλαγές στην ΠΧΠ για τη μεθαδόνη. Δεδομένου ότι η μεθαδόνη είναι ένα ρακεμικό μίγμα λεβομεθαδόνης και δεξτρομεθαδόνης, θεωρείται δικαιολογημένη η εφαρμογή των αλλαγών και για τη λεβομεθαδόνη.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κατάχρηση φαρμάκων και τη φαρμακευτική εξάρτηση (διαταραχή χρήσης οπιοειδών) από τη βιβλιογραφία και από πρόσφατες αξιολογήσεις από άλλες PSUSA οπιοειδών, η PRAC θεωρεί ότι η υπάρχουσα προειδοποίηση σχετικά με τη φαρμακευτική εξάρτηση και το ενδεχόμενο κατάχρησης θα πρέπει να ενισχυθεί περαιτέρω. Η εξάρτηση δεν αποτυπώνεται με συνέπεια στην παράγραφο 4.8 των διαφόρων εθνικών ΠΧΠ. Η εξάρτηση πρέπει να αποτυπώνεται στην παράγραφο 4.8 στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Ψυχιατρικές διαταραχές» όλων των ΠΧΠ. Δεν μπορεί να υπολογιστεί η συχνότητα εξάρτησης με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Ως εκ τούτου, όπου δεν εμφανίζεται συχνότητα επί του παρόντος, πρέπει να προστεθεί η εξάρτηση με συχνότητα «μη γνωστή».

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τυχαία κατάποση στον παιδιατρικό πληθυσμό, η PRAC θεωρεί επίσης ότι οι τροποποιήσεις στο φύλλο οδηγιών χρήσης είναι δικαιολογημένες προκειμένου να επισημανθούν οι πιθανές σοβαρές συνέπειες της τυχαίας κατάποσης και η σημασία της κατάλληλης φύλαξης.

Επιπλέον, με βάση τα δεδομένα από αναφορές περιστατικών μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από τη βιβλιογραφία, και λαμβάνοντας υπόψη τις υπάρχουσες καταγραφές σε άλλες πληροφορίες προϊόντων, η PRAC θεωρεί ότι οι ενημερώσεις στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ είναι δικαιολογημένες προκειμένου να αποτυπώνονται οι αλληλεπιδράσεις με τα γκαμπαπεντινοειδή και τα κανναβινοειδή, με τις αντίστοιχες ενημερώσεις στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια στο πλαίσιο υπερδοσολογίας λεβομεθαδόνης από τη βιβλιογραφία, η PRAC θεωρεί ότι οι ενημερώσεις στην παράγραφο 4.9 είναι δικαιολογημένες προκειμένου αυτή να αποτυπώνεται ως σύμπτωμα της οξείας υπερδοσολογίας.

Η PRAC θεωρεί επιπλέον ότι, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης κεντρικής υπνικής άπνοιας (ΚΥΑ) από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές και λαμβάνοντας υπόψη έναν ευλογοφανή μηχανισμό δράσης, η αιτιώδης σχέση μεταξύ της λεβομεθαδόνης και της κεντρικής υπνικής άπνοιας είναι μια εύλογη πιθανότητα και θεωρεί ότι οι ενημερώσεις στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ με αντίστοιχες ενημερώσεις στο φύλλο οδηγιών χρήσης είναι δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη λεβομεθαδόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λεβομεθαδόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν

λεβομεθαδόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)>

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.2 (όπου η λεβομεθαδόνη έχει εγκεκριμένη ένδειξη για τη θεραπεία του άλγους)

Τρόπος χορήγησης

...

Στόχοι και διακοπή της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος], πρέπει να συμφωνείται από κοινού με τον ασθενή μια στρατηγική θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας της θεραπείας και των στόχων της θεραπείας, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του άλγους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να υπάρχει συχνή επαφή μεταξύ του ιατρού και του ασθενούς για την αξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης της θεραπείας, την εξέταση του ενδεχομένου διακοπής της θεραπείας και την προσαρμογή της δοσολογίας, εάν χρειάζεται. Όταν ένας ασθενής δεν απαιτεί πλέον θεραπεία με λεβομεθαδόνη, μπορεί να είναι ενδεδειγμένη η σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη συμπτωμάτων στέρησης (βλ. παράγραφο 4.4). Απουσία επαρκούς ελέγχου του άλγους, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανοχής και εξέλιξης της υποκείμενης νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράγραφος 4.4 (όλες οι άδειες κυκλοφορίας, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά)

Εθισμός/Ανοχή/Εξάρτηση Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Η λεβομεθαδόνη είναι ένα **οπιοειδές** ~~ναρκωτικό~~ αναλγητικό και είναι ιδιαίτερα εθιστικό από μόνο του. Έχει μεγάλη διάρκεια ημίσειας ζωής και μπορεί επομένως να συσσωρευτεί. Μια εφάπαξ δόση που θα προσφέρει ανακούφιση από τα συμπτώματα μπορεί, εφόσον επαναλαμβάνεται σε καθημερινή βάση, να οδηγήσει σε συσσώρευση και πιθανό θάνατο.

~~Ανοχή και εξάρτηση ενδέχεται να αναπτυχθούν όπως συμβαίνει με τη μορφίνη.~~

Όπως συμβαίνει με άλλα οπιοειδή, ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή, σωματική ή/και ψυχολογική εξάρτηση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεβομεθαδόνης.

(Οι ακόλουθοι δύο παράγραφοι ισχύουν όπου η λεβομεθαδόνη έχει εγκεκριμένη ένδειξη για τη θεραπεία του άλγους)

Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άλγους, η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Η υψηλότερη δόση και η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με οπιοειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης OUD.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος] και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να συμφωνούνται με τον ασθενή οι στόχοι και ένα σχέδιο διακοπής της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια αυτής, ο ασθενής πρέπει επίσης να ενημερώνεται σχετικά με τους κινδύνους και τα σημεία της OUD. Εάν εμφανιστούν αυτά τα σημεία, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον ιατρό τους.

Η κατάχρηση ή η σκόπιμη εσφαλμένη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και θάνατο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχής χρήσης οπιοειδών είναι αυξημένος σε ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχών χρήσης ουσιών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ), σε τρέχοντες καπνιστές ή σε ασθενείς με ατομικό ιστορικό άλλων ψυχικών διαταραχών (π.χ. μείζων κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και διαταραχές της προσωπικότητας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοδραστικών φαρμάκων (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΟΥΔ, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές

Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της κεντρικής υπνικής άπνοιας (ΚΥΑ) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΥΑ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ΚΥΑ, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της συνολικής δόσολογίας οπιοειδών.

Παράγραφος 4.5

Πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση ως εξής:

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και γκαμπαπεντινοειδών (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη) αυξάνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας οπιοειδών, αναπνευστικής καταστολής και θανάτου.

.....

Κανναβιδιόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση κανναβιδιόλης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις μεθαδόνης στο πλάσμα.

Παράγραφος 4.8

Κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου»:

Σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας (με κατηγορία συχνότητας «μη γνωστή»).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα «Ψυχιατρικές διαταραχές»:

Εξάρτηση (με κατηγορία συχνότητας «μη γνωστή», εκτός εάν ορίζεται ήδη άλλη συχνότητα).

Παράγραφος 4.9

Τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια έχει παρατηρηθεί με υπερδοσολογία μεθαδόνης

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να γνωρίζετε ότι η παρατεταμένη χρήση λεβομεθαδόνης μπορεί να οδηγήσει σε ανοχή στο φάρμακο και σε σωματικό και ψυχολογικό εθισμό στη λεβομεθαδόνη. Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ανοχή, εξάρτηση και εθισμός

Το φάρμακο αυτό περιέχει λεβομεθαδόνη, η οποία είναι ένα οπιοειδές φάρμακο. Η επαναλαμβανόμενη χρήση οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (συνηθίζετε το φάρμακο, γνωστό ως ανοχή). Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξάρτηση, κατάχρηση και εθισμό, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. (Η ακόλουθη πρόταση ισχύει όπου η λεβομεθαδόνη έχει εγκεκριμένη ένδειξη για τη θεραπεία του άλγους) Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί με υψηλότερη δόση και μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης.

Η εξάρτηση ή ο εθισμός μπορούν να σας κάνουν να αισθάνεστε ότι δεν ελέγχετε πλέον την ποσότητα του φαρμάκου που χρειάζεται να παίρνετε ή το πόσο συχνά χρειάζεται να το παίρνετε. (Η ακόλουθη πρόταση ισχύει όπου η λεβομεθαδόνη έχει εγκεκριμένη ένδειξη για τη θεραπεία του άλγους) Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου, μπορεί να αισθάνεστε ότι χρειάζεται να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακό σας, ακόμα και όταν δεν βοηθά στην ανακούφιση από τον πόνο.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης εξάρτησης ή εθισμού διαφέρει από άτομο σε άτομο. Ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης εξάρτησης ή εθισμού στο {ονομασία προϊόντος} εάν:

- Εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας έχετε κάνει κατάχρηση ή έχετε υπάρξει εξαρτημένοι από αλκοόλ, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομες ναρκωτικές ουσίες («εθισμός»).

- Είστε καπνιστής.

- Είχατε ποτέ προβλήματα με τη διάθεσή σας (κατάθλιψη, άγχος ή διαταραχή προσωπικότητας) ή έχετε λάβει θεραπεία από ψυχίατρο για άλλες ψυχικές νόσους.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ενώ παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}, αυτό ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη ότι έχετε αναπτύξει εξάρτηση ή εθισμό.

- Πρέπει να παίρνετε το φάρμακο για μεγαλύτερο διάστημα από αυτό που σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας

- Πρέπει να παίρνετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση

- Χρησιμοποιείτε το φάρμακο για λόγους εκτός από αυτούς για τους οποίους συνταγογραφήθηκε, για παράδειγμα, «για να παραμείνετε ήρεμοι» ή «για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε»

- Έχετε κάνει επανειλημμένες, ανεπιτυχείς προσπάθειες να διακόψετε ή να ελέγξετε τη χρήση του φαρμάκου

- Όταν σταματάτε να παίρνετε το φάρμακο δεν νιώθετε καλά και νιώθετε καλύτερα όταν παίρνετε το φάρμακο ξανά («συμπτώματα στέρησης»)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για να βρείτε την καλύτερη οδό θεραπείας για εσάς, συμπεριλαμβανομένων του κατάλληλου χρόνου και της κατάλληλης μεθόδου για την ασφαλή διακοπή της (βλ. παράγραφο 3 «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}»).

Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [προϊόν]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές

Το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, όπως υπνική άπνοια (παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου) και σχετιζόμενη με τον ύπνο υποξαιμία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, νυχτερινή αφύπνιση λόγω δύσπνοιας, δυσκολία διατήρησης του ύπνου ή

υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

.....

Κανναβιδιόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων)

Γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, του νευρικού πόνου ή του άγχους), μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερδοσολογίας οπιοειδών, αναπνευστικής καταστολής (δυσκολία στην αναπνοή) και μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Παράγραφος 3. Πώς να πάρετε το [όνομα προϊόντος]

< Πάντοτε να <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε> το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού <ή του φαρμακοποιού> σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας.>

(Η ακόλουθη πρόταση ισχύει όπου η λεβομεθαδόνη έχει εγκεκριμένη ένδειξη για τη θεραπεία του άλγους)

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα συζητά μαζί σας σχετικά με το τι μπορείτε να περιμένετε από τη χρήση του {ονομασία προϊόντος}, πότε και για πόσο καιρό πρέπει να το παίρνετε, πότε να επικοινωνείτε με τον γιατρό σας και πότε πρέπει να το σταματήσετε (βλ. επίσης «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}»).

...

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική

Εάν πάρετε υπερβολική δόση λεβομεθαδόνης μπορείτε να εμφανίσετε τα εξής:

...

...

– Μια διαταραχή του εγκεφάλου (γνωστή ως τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια)

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα μη γνωστή: **(εκτός εάν ορίζεται ήδη άλλη συχνότητα):**

Μπορείτε να αναπτύξετε εξάρτηση από το (ονομασία προϊόντος) (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Υπνική άπνοια (παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου)

Παράγραφος 5. Πώς να φυλάσσετε το [όνομα προϊόντος]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. **Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε ασφαλή και προστατευμένο χώρο φύλαξης, όπου δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση σε αυτό άλλα άτομα. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη και να είναι θανατηφόρο για άτομα στα οποία δεν έχει συνταγογραφηθεί.**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουαρίου 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	12 Μαρτίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2023