

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:

Τοξικότητα από οποιοδήποτε βρέφη που εκτίθενται μέσω του μητρικού γάλακτος

Με βάση τη σύσταση της PRAC που δημοσιεύθηκε τον Μάρτιο του 2019, ζητήθηκε από τους καινοτόμους για τη λεβομεθαδόνη και τη μεθαδόνη να παράσχουν μια κριτική ανάλυση σχετικά με τον κίνδυνο στα βρέφη που εκτίθενται μέσω του μητρικού γάλακτος. Δεν μπορούν να ανακτηθούν επαρκή στοιχεία για ADR σε βρέφη που εκτίθενται μέσω του μητρικού γάλακτος στο προϊόν της εταιρείας λεβομεθαδόνη από τις τρεις περιπτώσεις που σχετίζονται με τη λεβομεθαδόνη Αντίθετα, τα στοιχεία προέρχονται από δημοσιευμένες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία που αφορούν τη μεθαδόνη.

Ωστόσο, όπως περιγράφεται στην παράλληλη αξιολόγηση για την PSUSA/00002004/201905, τα δημοσιευμένα δεδομένα περιέχουν περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν σε βρέφη τα οποία εκτέθηκαν σε μεθαδόνη μέσω του μητρικού γάλακτος. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων τοξικότητας που αναφέρθηκαν και, ειδικότερα, των θανάτων σε θηλάζοντα βρέφη παραμένει εξαιρετικά χαμηλός και η τεκμηρίωση αιτιολογικής συσχέτισης αποτελεί σε μεγάλο βαθμό πρόκληση λόγω της ύπαρξης μίας σειράς άλλων συγχυτικών ή προδιαθεσικών παραγόντων. Οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται θεωρούνται ανεπαρκείς για να υποστηρίξουν οποιαδήποτε επικαιροποίηση στις Πληροφορίες Προϊόντος από αυτή την άποψη. Παρ' όλα αυτά, στις Πληροφορίες Προϊόντος τυπικά δεν περιλαμβάνονται συμβουλές ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τις μητέρες σε σχέση με την παρακολούθηση για ανεπιθύμητα συμβάντα στα θηλάζοντα βρέφη, με εξαίρεση κάποια προϊόντα μόνο στα οποία τονίζεται η ανάγκη παρακολούθησης για καταστολή. Παρά τους περιορισμούς των διαθέσιμων δεδομένων, θεωρείται συνετό να επικαιροποιηθούν οι Πληροφορίες Προϊόντος της μεθαδόνης (ρακεμικό μίγμα λεβομεθαδόνης και δεξτρομεθαδόνης) όσον αφορά τη χρήση κατά τη γαλουχία.

Εφόσον έχει αποδειχθεί ότι η λεβομεθαδόνη μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα, συνιστάται επίσης τροποποίηση των Πληροφοριών Προϊόντος της λεβομεθαδόνης.

Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικά φάρμακα

Κατά τη διάρκεια της περιόδου που καλύπτει η ΕΠΠΑ, ο FDA δημοσίευσε μία ανακοίνωση για την ασφάλεια αναφορικά με το σύνδρομο σεροτονίνης για ολόκληρη την κατηγορία των οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων. Αρκετοί ΚΑΚ επικαιροποίησαν τις Πληροφορίες Προϊόντος τους με βάση την ανακοίνωση του FDA. Περιπτώσεις συνδρόμου μεθαδόνης και σεροτονίνης εντοπίστηκαν στο ΕVDAS και σε όλες αναφερόταν παράλληλη λήψη φαρμάκων όπως SSRI, SNRI, TCA, ή παράνομες ουσίες. Στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έχει επίσης παρατηρηθεί αύξηση των αναφορών για σύνδρομο σεροτονίνης σε χρήστες μεθαδόνης και ο ρόλος της μεθαδόνης σε αυτές τις περιπτώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επιπλέον, τα συνθετικά οπιοειδή πιπεριδίνης (όπως η μεθαδόνη) αποτελούν ασθενείς αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η PRAC συμφώνησε ότι, καθώς η μεθαδόνη αποτελεί ρακεμικό μίγμα λεβομεθαδόνης και δεξτρομεθαδόνης, συνιστώνται επίσης επικαιροποιήσεις στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ και στο ΦΟΧ της λεβομεθαδόνης.

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Κατά τη διάρκεια της περιόδου που καλύπτει η ΕΠΠΑ, ο FDA δημοσίευσε μία ανακοίνωση για την ασφάλεια αναφορικά με την επινεφριδιακή ανεπάρκεια για ολόκληρη την κατηγορία των οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων. Αρκετοί ΚΑΚ της μεθαδόνης επικαιροποίησαν τις Πληροφορίες Προϊόντος τους με βάση την ανακοίνωση του FDA. Η πλειοψηφία των ΠΧΠ περιλαμβάνουν μία προειδοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο επιδείνωσης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με προϋπάρχουσα φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Στο EVDAS υπάρχουν 8 περιπτώσεις (2 από αυθόρμητη αναφορά και 6 από τη βιβλιογραφία) που επισημαίνουν την επινεφριδιακή ανεπάρκεια που συσχετίζεται με τη χρήση μεθαδόνης.

Τα στοιχεία από αναφορές ασφαλείας επιμέρους περιπτώσεων και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα, αλλά στην ιατρική βιβλιογραφία έχει δημοσιευθεί μία σειρά από εύλογους μηχανισμούς για την επαγόμενη από τη μεθαδόνη επινεφριδιακή ανεπάρκεια που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση οπιοειδών μπορεί να αλληλεπιδράσει με οδούς του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και να συσχετίζεται με μειωμένη γλυκοκορτικοειδική ανταπόκριση στην οξεία ενεργοποίηση του άξονα ΗΡΑ. Η διαμεσολαβούμενη από την ACTH απελευθέρωση κορτιζόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους χρόνιους χρήστες μεθαδόνης, υποδηλώνοντας ότι η χρόνια χρήση οπιούχων μπορεί να εξαντλεί το σύστημα ACTH/β-ενδορφίνης, προκαλώντας έτσι δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Πέντε εθισμένοι ασθενείς που λάμβαναν μεθαδόνη παρουσίασαν μείωση της απελευθέρωσης κορτιζόλης μετά από ACTH. Όπως με την προσέγγιση που υιοθετήθηκε με τη μορφίνη, και λόγω της σοβαρότητας του πιθανού κινδύνου, η PRAC συμφώνησε ότι, καθώς η μεθαδόνη αποτελεί ρακεμικό μίγμα λεβομεθαδόνης και δεξτρομεθαδόνης, συνιστώνται επικαιροποιήσεις στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ της λεβομεθαδόνης (και στο ΦΟΧ), προκειμένου να συμπεριλαμβάνεται μία προειδοποίηση ότι τα οπιοειδή αναλγητικά ενδέχεται να προκαλέσουν αναστρέψιμη επινεφριδιακή ανεπάρκεια που χρήζει παρακολούθησης και θεραπείας υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών.

Μειωμένες ορμόνες φύλου

Κατά τη διάρκεια της περιόδου που καλύπτει η ΕΠΠΑ, ο FDA δημοσίευσε μία ανακοίνωση για την ασφάλεια αναφορικά με τη μείωση των ορμονών του φύλου για ολόκληρη την κατηγορία των οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων. Αρκετοί ΚΑΚ επικαιροποίησαν τις Πληροφορίες Προϊόντος τους με βάση την ανακοίνωση του FDA. Τα οπιοειδή, τόσο τα ενδογενή όσο και τα εξωγενή, μπορούν να συνδεθούν με τους υποδοχείς των οπιοειδών κυρίως στον υποθάλαμο, και δυνητικά και στην υπόφυση και στις γονάδες, διαμορφώνοντας τη γοναδική λειτουργία. Δεδομένα δείχνουν ότι τα περισσότερα οπιοειδή, όταν χρησιμοποιούνται για μεγάλο διάστημα, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν υπογοναδισμό με ή χωρίς συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Τα δεδομένα από αυτόματες αναφορές είναι πιο δύσκολο να ερμηνευτούν δεδομένης της φύσης των αναφορών και των αναμενόμενων συγχυτικών παραγόντων. Οι συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν χαμηλή λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία και αμηνόρροια, τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 των περισσότερων αναθεωρημένων ΠΧΠ. Ο εύλογος μηχανισμός δράσης, οι ήδη αναφερόμενοι ΡΤ και οι σχετικές δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία, παρέχουν επαρκή αιτιολόγηση προκειμένου να γίνει σύσταση για επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν μεθαδόνη. Ως εκ τούτου, οι επικαιροποιήσεις αυτές συνιστώνται από την PRAC και για τη λεβομεθαδόνη.

Υπογλυκαιμία

Έχει δημοσιευτεί μία σειρά επιστημονικών άρθρων κατά το υπό αξιολόγηση διάστημα των αναφορών, τα οποία επισημαίνουν σοβαρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας στα πλαίσια υπερδοσολογίας ή κλιμάκωσης της δόσης της μεθαδόνης, σε ορισμένες από τις οποίες διαπιστώνεται ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στη μεθαδόνη και στη μείωση στη γλυκόζη του αίματος, καθώς και ένα σημαντικά αυξημένο

ποσοστό υπογλυκαιμίας. Η επίδραση εμφανίζεται να είναι συγκρίσιμη τόσο για την IV όσο και για την από στόματος χορήγηση μεθαδόνης. Παρατηρείται μία σαφής καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης, ενώ δεν έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες επιδράσεις για άλλα οπιοειδή, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η επίδραση ενδέχεται να είναι ειδική για τη μεθαδόνη. Ο σχετικά μεγάλος χρόνος ημιζωής της μεθαδόνης σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη ενός μηχανισμού που σχετίζεται με τη σταθερή δράση της στον άξονα HPA, αν και απαιτείται πρόσθετη διερεύνηση. Δεδομένου του μεγάλου αριθμού δημοσιεύσεων κατά το διάστημα των αναφορών, όλες εκ των οποίων επισημαίνουν σοβαρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας στα πλαίσια υπερδοσολογίας ή κλιμάκωσης της δόσης της μεθαδόνης, συνιστάται επικαιροποίηση των παραγράφων 4.4, 4.8 και 4.9 της ΠΧΠ (και αντίστοιχες επικαιροποιήσεις στο ΦΟΧ) με τον ΡΤ «υπογλυκαιμία». Ως εκ τούτου, οι επικαιροποιήσεις αυτές συνιστώνται από την PRAC και για τη λεβομεθαδόνη.

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 (-ντων) 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)

1. Τοξικότητα από οπιοειδή σε βρέφη που εκτίθενται μέσω του μητρικού γάλακτος

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.6 Γαλουχία

Η λεβομεθαδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε χαμηλά επίπεδα.

Για τη λεβομεθαδόνη, η απόφαση για σύσταση του θηλασμού θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη συμβουλή κλινικού ειδικού και θα πρέπει να εξετάζεται το κατά πόσο η γυναίκα είναι σε σταθερή δόση συντήρησης λεβομεθαδόνης καθώς και η όποια συνεχιζόμενη χρήση παράνομων ουσιών. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο θηλασμού, η δόση της λεβομεθαδόνης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο χαμηλή. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες που θηλάζουν να παρακολουθούν το βρέφος για καταστολή και δυσκολίες στην αναπνοή και να αναζητούν άμεσα ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που εμφανιστούν αυτά. Παρότι η ποσότητα της λεβομεθαδόνης που απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα δεν επαρκεί για να καταστείλει πλήρως τα συμπτώματα στέρησης στα θηλάζοντα βρέφη, μπορεί να μετριάσει τη σοβαρότητα του νεογνικού συνδρόμου αποχής. Εάν είναι απαραίτητο να διακοπεί ο θηλασμός, αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά, καθώς ο απότομος απογαλακτισμός θα μπορούσε να αυξήσει τα συμπτώματα στέρησης στο βρέφος.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης:

Παράγραφος 2

Κύηση και Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να θηλάσετε ενώ <παίρνετε><θεραπεύεστε με> λεβομεθαδόνη καθώς ενδέχεται να επηρεάσει το μωρό σας. Παρακολουθήστε το μωρό σας για μη φυσιολογικά σημεία και συμπτώματα όπως αυξημένη υπνηλία (περισσότερο από τη συνηθισμένη), δυσκολίες στην αναπνοή ή χαλαρότητα των άκρων. Συμβουλευθείτε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

2. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν αναστρέψιμη επινεφριδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί παρακολούθηση και θεραπεία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών. Τα συμπτώματα της επινεφριδιακής ανεπάρκειας μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, απώλεια όρεξης, κόπωση, αδυναμία, ζάλη, ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ παίρνετε X:

- **Αδυναμία, κόπωση, έλλειψη όρεξης, ναυτία, έμετος ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Αυτά ενδέχεται να αποτελούν σύμπτωμα πολύ χαμηλής παραγωγής της ορμόνης κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και ενδέχεται να χρειάζεται να λάβετε ορμονικό συμπλήρωμα.**

3. Μειωμένες Ορμόνες Φύλου

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Μειωμένες ορμόνες φύλου και αυξημένη προλακτίνη

Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών μπορεί να συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα ορμονών του φύλου και αυξημένη προλακτίνη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένη λίμπιντο, ανικανότητα ή αμηνόρροια.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών αναλγητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση των επιπέδων των ορμονών του φύλου και αύξηση των επιπέδων της ορμόνης προλακτίνη. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως μειωμένη λίμπιντο, ανικανότητα ή απουσία της εμμήνου ρύσεως (αμηνόρροια).

4. Αλληλεπίδραση με σεροτονινεργικά φάρμακα

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.5

Σεροτονινεργικά φάρμακα:

Ενδέχεται να παρουσιαστεί σεροτονινεργικό σύνδρομο κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μεθαδόνης (ρακεμικό μίγμα λεβομεθαδόνης και δεξτρομεθαδόνης) με πεθιδίνη, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και παράγοντες σεροτονίνης όπως εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRI) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA). Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές της νοητικής κατάστασης, ανισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, νευρομυϊκές ανωμαλίες και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 – Άλλα φάρμακα και λεβομεθαδόνη

Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται εάν χρησιμοποιείτε τη λεβομεθαδόνη ταυτόχρονα με αντικαταθλιπτικά (όπως σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, βενλαφαξίνη, αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτυλίνη). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως:

- Μεταβολές της νοητικής κατάστασης (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα)
- Γρήγορο καρδιακό ρυθμό, ασταθή αρτηριακή πίεση, πυρετό
- Υπερβολικά αντανακλαστικά, διαταραχή του συντονισμού, μυϊκή δυσκαμψία
- Γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια)

5. Υπογλυκαιμία

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Υπογλυκαιμία

Έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία στα πλαίσια υπερδοσολογίας ή κλιμάκωσης της δόσης της μεθαδόνης (ρακεμικό μίγμα λεβομεθαδόνης και δεξτρομεθαδόνης). Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα αίματος κατά την κλιμάκωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8 και παράγραφο 4.9).

Παράγραφος 4.8

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Υπογλυκαιμία (μη γνωστή συχνότητα).

Παράγραφος 4.9

Έχει αναφερθεί υπογλυκαιμία.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 3 - Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση λεβομεθαδόνης από την κανονική Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα **χαμηλό σάκχαρο στο αίμα**

Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα μη γνωστή: χαμηλό σάκχαρο στο αίμα

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

| | |
|---|--|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh: | Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2020 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές: | 15 Μαρτίου 2020 |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 14 Μαΐου 2020 |