

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za levometadon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Toksičnost opioidov pri dojenčkih, izpostavljenih preko materinega mleka

Na podlagi priporočil odbora PRAC, objavljenih marca 2019, so morali originatorji za levometadon in metadon predložiti kritično analizo tveganj za dojenčke, izpostavljene metadonu v materinem mleku. V treh z levometadonom povezanih primerih ni bilo dovolj dokazov o neželenih učinkih pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni zdravilu z levometadonom tega podjetja v materinem mleku. Se pa dokazi iz objavljenih primerov v literaturi nanašajo na metadon.

A kot navaja vzporedna ocena PSUSA/00002004/201905, vključujejo objavljeni podatki primere resnih neželenih učinkov pri dojenčkih, izpostavljenih metadonu v materinem mleku. Celotno število opisanih primerov toksičnosti in zlasti smrtnih primerov pri dojenih dojenčkih sicer ostaja izredno majhno, ugotavljanje vzročne povezanosti pa je zaradi številnih drugih motečih in predispozicijskih dejavnikov izjemno zahtevno. Predstavljeni primeri tako ne zadoščajo za posodobitve informacij o zdravilu (PI) v tej zvezi. Toda informacije o zdravilih rutinsko ne vključujejo nasvetov za matere, kako naj zmanjšajo tveganje z nadziranjem dojenih dojenčkov glede neželenih učinkov, potreba po spremljanju pojava sedacije pri otroku pa je izpostavljena le v PI nekateri zdravil. Kljub omejitvam, ki so povezane z razpoložljivimi podatki, se zdi umestna posodobitev PI za metadon (ki je racemna zmes levometadona in dekstrometadona) glede njegove uporabe med dojenjem.

Ker je dokazano, da v materino mleko prehaja tudi levometadon, je priporočljiva tudi sprememba PI za levometadon.

Medsebojno delovanje s serotoninergičnimi zdravili

Med obdobjem, ki ga zajema PSUR, je FDA objavila varnostno obvestilo o serotoninem sindromu, ki zadeva celotno skupino opioidnih analgetikov. Številni imetniki dovoljenja za promet so na podlagi tega sporočila FDA posodobili svoje PI. V EVDAS so bili ugotovljeni primeri metadonskega in serotoninkega sindroma; v vseh teh primerih so poročali o sočasni uporabi kakšnega drugega zdravila/drugih zdravil, npr. SSRI, SNRI, TCA ali prepovedanih snovi. Narašča tudi število v literaturi objavljenih poročil o serotoninem sindromu pri uporabnikih metadona; vloge metadona v teh primerih ni mogoče izključiti. Poleg tega so sintezni piperidinski opioidi (na primer metadon) šibki zaviralci ponovnega sprejema serotonina in posledica bi lahko bilo povečanje koncentracije serotonina. Ker je metadon racemna zmes levometadona in dekstrometadona, odbor PRAC na podlagi teh podatkov soglaša tudi s priporočilom za posodobitev poglavja 4.5 v SmPC in PIL za levometadon.

Nadledvična insuficienca

Med obdobjem, ki ga zajema PSUR, je FDA objavila varnostno obvestilo o nadledvični insuficienci, ki zadeva celotno skupino opioidnih analgetikov. Številni imetniki dovoljenja za promet z metadonom so na podlagi tega sporočila FDA posodobili svoje PI. Večina SmPC navaja opozorilo o tveganju za poslabšanje nadledvične insuficience pri bolnikih z že obstoječo insuficienco skorje nadledvične žleze. V EVDAS je 8 primerov (2 spontana in 6 iz literature), ki kažejo nadledvično insuficienco, povezano z uporabo metadona.

Dokazov, zbranih iz posameznih varnostnih poročil o primerih in iz objavljene literature, je malo. Toda v medicinski literaturi je bilo objavljenih več verjetnih mehanizmov, po katerih bi lahko metadon sprožil nadledvično insuficienco. Ti podpirajo domnevo, da bi uporaba opioidov lahko vplivala na

hipotalamo-hipofizne poti in bi lahko bila povezana z manjšim glukokortikoidnim odzivom na akutno aktivacijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi. Z ACTH sproženo sproščanje kortizola je bilo pri kroničnih uporabnikih metadona bistveno manjše. To kaže, da lahko kronična uporaba opiatov izčrpa ACTH/betaendorfinski sistem in tako povzroči sekundarni hipoadrenalizem; 5 zasvojenih bolnikov, zdravljenih z metadonom, je imelo zmanjšano sproščanje kortizola po ACTH. Ker je metadon racemna zmes levometadona in dekstrometadona, je odbor PRAC – podobno kot pri morfinu in zaradi resnosti možnega tveganja – soglašal, da je priporočljiva posodobitev poglavja 4.4 SmPC (in PIL) za levometadon z vključitvijo opozorila, da lahko opioidni analgetiki povzročijo reverzibilno nadledvično insuficienco, ki zahteva nadzor in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi.

Znižanje spolnih hormonov

Med obdobjem, ki ga zajema PSUR, je FDA objavila varnostno obvestilo o znižanju spolnih hormonov, ki zadeva celotno skupino opioidnih analgetikov. Številni imetniki dovoljenja za promet so na podlagi tega sporočila FDA posodobili svoje PI. Endogeni in eksogeni opioidi se lahko vežejo na opioidne receptorje, predvsem v hipotalamusu, morda pa tudi v hipofizi in spolnih žlezah, in tako modulirajo delovanje spolnih žlez. Podatki kažejo, da lahko večina opioidov med dolgotrajno uporabo izzove hipogonadizem, s simptomi motene spolne funkcije ali brez njih. Podatke iz spontanih poročil je zaradi narave poročanja in pričakovanih motečih dejavnikov težje interpretirati. Med pogostimi manifestacijami so zmanjšan libido, erektilna disfunkcija in amenoreja; ti so navedeni v poglavju 4.8 večine pregledanih SmPC. Verjeten mehanizem delovanja, že navedeni prednostni izrazi in relevantne objave v literaturi so zadostna utemeljitev za priporočilo o posodobitvi poglavja 4.4 v SmPC zdravil, ki vsebujejo metadon. Zato odbor PRAC priporoča takšne posodobitve tudi za levometadon.

Hipoglikemija

V obravnavanem obdobju poročanja je bilo objavljenih več znanstvenih člankov, ki izpostavljajo resne primere hipoglikemije v primeru prevelikega odmerjanja metadona ali povečanja njegovega odmerka; nekateri članki kažejo močno povezanost med izpostavljenostjo metadonu in znižanjem glukoze v krvi ter znatno večjo stopnjo hipoglikemij. Kot kaže, je učinek pri intravenski in peroralni uporabi metadona primerljiv. Opazna je jasna krivulja odziva na odmerek, podobnih učinkov pa niso opažali pri drugih opioidih; to kaže, da je učinek lahko specifičen za metadon. Razmeroma dolg razpolovni čas metadona v primerjavi z drugimi opioidi bi lahko kazal na mehanizem, povezan z njegovim stalnim vplivom na hipotalamo-hipofizno-adrenalno os, a potrebne so še dodatne raziskave. Upošteva veliko število objav med obdobjem poročanja, ki opisujejo resne primere hipoglikemije ob prevelikem odmerjanju metadona ali povečanju njegovega odmerka, je priporočljiva posodobitev poglavij 4.4, 4.8 in 4.9 SmPC (in ustrezna posodobitev PIL) s prednostnim izrazom "hipoglikemija". Odbor PRAC zato priporoča takšne posodobitve tudi za levometadon.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za levometadon skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) levometadon, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo levometadon, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in vlagatelji/imetniki dovoljenja za promet upoštevajo to stališče CMDh .

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

1. Toksičnost opioidov pri dojenčkih, izpostavljenih preko materinega mleka

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.6 Dojenje

Levometadon se v majhni koncentraciji izloča v materino mleko.

V primeru levometadona (ki je racemna zmes levometadona in dekstrometadona) je treba pri odločitvi za priporočitev dojenja upoštevati nasvet kliničnega specialista ter razmisliti o tem, ali je ženska na stabilnem vzdrževalnem odmerku levometadona in ali morebiti še naprej uporablja prepovedane snovi. Če pride v poštev dojenje, mora biti odmerek levometadona čim manjši. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo morajo doječim ženskam naročiti, naj otroka spremljajo glede pojava sedacije in težav z dihanjem ter naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se kaj od tega pojavi. Količina levometadona, ki se izloči v materino mleko, sicer ne zadošča za popolno preprečitev odtegnitvenih simptomov pri dojenih dojenčkih, lahko pa zmanjša izrazitost abstinencijskega sindroma pri novorojenčku. Če je treba dojenje prekiniti, je to treba narediti postopoma, saj lahko hitro prenehanje poveča odtegnitvene simptome pri dojenčku.

Navodilo za uporabo:

Poglavje 2

Nosečnost in dojenje

Če med <zdravljenjem z>/<jemanjem> <levometadonom><levometadona> dojite ali razmišljate, da bi dojili, se posvetujte z zdravnikom, kajti levometadon lahko vpliva na vašega otroka. Otroka opazujte glede nenormalnih znakov in simptomov, na primer večje zaspanosti (večje, kot navadno), težav z dihanjem ali mlahavosti. Če opazite katerega od teh simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

2. Nadledvična insuficienca

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Nadledvična insuficienca

Opioidi lahko povzročijo reverzibilno nadledvično insuficienco, ki zahteva nadzor in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Med simptomi nadledvične insuficienice so lahko navzea, bruhanje, izguba apetita, utrujenost, šibkost, omotica ali nizek krvni tlak.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se vam med jemanjem zdravila X pojavi kateri od naslednjih simptomov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- **Šibkost, utrujenost, pomanjkanje apetita, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nizek krvni tlak. To lahko kaže, da nadledvična žleza tvori premalo hormona kortizola; morda boste morali jemati dodatek hormona.**

3. Znižanje spolnih hormonov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Znižanje spolnih hormonov in zvišanje prolaktina

Dolgotrajna uporaba opioidov je lahko povezana z znižanjem ravni spolnih hormonov in zvišanjem prolaktina. Med simptomi so zmanjšanje libida, impotenca in amenoreja.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi

Dolgotrajna uporaba opioidov lahko zniža raven spolnih hormonov in zviša raven hormona prolaktina. Če se pojavijo simptomi, kot so zmanjšano spolno poželenje, impotenca ali odsotnost menstruacije (amenoreja), se posvetujte z zdravnikom.

4. Medsebojno delovanje s serotoninergičnimi zdravili

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.5

Serotoninergična zdravila:

Med sočasno uporabo metadona (ki je racemna zmes levometadona in dekstrometadona) in petidina, zaviralcev monoaminooksidaze (MAO), serotoninskih zdravil, kakršna so selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) in zaviralci prevzema serotonina-noradrenalina (SNRI), in tricikličnih antidepresivov (TCA) se lahko pojavi serotoninergični sindrom. Med simptomi serotoninergičnega sindroma so lahko spremembe duševnega stanja, avtonomna nestabilnost, živčno-mišične nepravilnosti in/ali prebavni simptomi.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 – Druga zdravila in levometadon

Tveganje za neželene učinke se poveča, če uporabljate levometadon hkrati z zdravili proti depresiji (kot so citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, amitriptilin, klomipramin, imipramin, nortriptilin). Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo simptomi, kot so:

- spremembe duševnega stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma)
- hitro bitje srca, nestabilen krvni tlak, zvišana telesna temperatura
- pretirani refleksi, poslabšanje koordinacije, togost mišic
- prebavni simptomi (npr. siljenje na bruhanje, bruhanje, driska)

5. Hipoglikemija

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Hipoglikemija

Ob prevelikem odmerjanju ali ob povečanju odmerka metadona (ki je racemna zmes levometadona in dekstrometadona) so opazali hipoglikemijo. Med povečevanjem odmerka so priporočljive redne kontrole krvnega sladkorja (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Poglavje 4.8

Organski sistem Presnovne in prehranske motnje

Hipoglikemija (pogostnost ni znana).

Poglavje 4.9

Poročali so o hipoglikemiji.

Navodilo za uporabo

Poglavje 3 – Če ste vzeli večji odmerek levometadona, kot bi smeli
To lahko povzroči **nizek krvni sladkor**

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

Pogostnost ni znana: nizek krvni sladkor

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

| | |
|---|--------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh: | Zasedanje skupine CMDh januarja 2020 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom: | 15. marec 2020 |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 14. maj 2020 |