

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за левометадон, научните заключения са, както следва:

Като част от паралелна процедура по PSUSA и в съответствие със скорошни актуализации на продуктовата информация на други опиоиди са изискани някои промени в КХП на метадон. Тъй като метадон е рацемична смес от левометадон и декстрометадон, се счита за основателно промените да бъдат въведени и за левометадон.

С оглед на наличните данни за лекарствена злоупотреба и зависимост (разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди) от литературата и последните оценки на ПАДБ за други опиоиди, PRAC счита, че съществуващото предупреждение за лекарствена зависимост и потенциал за злоупотреба трябва да бъде допълнено. Зависимостта не е включена последователно в точка 4.8 на различните кратки характеристики на продуктите, разрешени по национална процедура. Зависимостта трябва да бъде включена в точка 4.8, в СОК „Психични нарушения“ на всички КХП. Честотата на развитие на зависимост не може да бъде изчислена въз основа на наличните данни. Следователно, там където понастоящем честотата не е посочена, „зависимост“ трябва да бъде добавена в категория „с неизвестна честота“.

С оглед на наличните данни за случаи на случайно поглъщане при педиатричната популация, PRAC също така счита, че измененията на листовката са основателни, за да бъдат подчертани възможните сериозни последствия от случайното поглъщане и значението на правилното съхранение.

Освен това, въз основа на данни от съобщения на случаи през постмаркетинговия период и от литературата и като се имат предвид съществуващите текстове в продуктовата информация на други продукти, PRAC счита, че актуализациите на точка 4.5 на КХП са основателни, за да бъдат включени взаимодействията с габапентиноиди и канабиноиди, както и съответните актуализации в листовката.

С оглед на наличните данни от литературата за токсична левкоенцефалопатия, в контекста на предозиране с метадон, PRAC счита актуализациите на точка 4.9 за основателни, за да бъде включено това като симптом на остро предозиране.

PRAC освен това счита, че като се имат предвид наличните данни за риска от централна сънна апнея (central sleep apnoea, CSA) от литературата и спонтанни съобщения, и правдоподобния механизъм на действие, причинно-следствена връзка между левометадон и централна сънна апнея е възможно да съществува и счита, че актуализациите на точка 4.4 и 4.8 на КХП, както и съответните актуализации на листовката, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

### Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за левометадон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) левометадон, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи левометадон, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и)  
по национални процедури**

<Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)>

#### Кратка характеристика на продукта

Точка 4.2 (когато левометадон е с одобрено показание за лечение на болка)

Начин на приложение

...

#### Цели на лечението и преустановяване на лечението

**Преди започване на лечение с [име на продукта], стратегията на лечението, включително продължителността и целите на лечението, трябва да бъдат обсъдени с пациента в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато един пациент вече не се нуждае от терапия с левометадон, може да бъде препоръчано дозата да се понижава постепенно, за да се предотвратят симптоми на отнемане (вж. точка 4.4). При липса на адекватен контрол на болката, трябва да се обмисли възможността за развитие на толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).**

Точка 4.4 (всички разрешения за употреба, освен ако не е посочено друго)

#### **Пристрастяване/Толерантност/Зависимост Разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)**

Левометадон е **опиоиден** наркотичен-аналгетик и сам по себе си води до силно пристрастяване. Има дълъг полуживот и затова може да кумулира. Единична доза за облекчаване на симптомите, приемана многократно ежедневно, води до кумулиране и възможна смърт.

Може да се развият толерантност и зависимост, както при морфин.

#### **Както при други опиоиди, може да се развият толеранс, физическа и/или психична зависимост при многократно приложение на левометадон.**

(Следните два параграфа са приложими, когато левометадон има одобрено показание за лечение на болка)

**Когато се използва за лечение на болка, многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). По-високата доза и по-голямата продължителност на лечението с опиоиди може да повишат риска от развитие на OUD.**

**Преди започване на лечение с [име на продукта] и по време на лечението целите на лечението и схемата за преустановяване на лечението трябва да бъдат обсъдени с пациента (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва също така да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар при поява на такива признаци.**

**Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на [име на продукта] може да доведе до предозиране и/или смърт.**

**Рискът от развитие на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди, се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя/сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително разстройство, дължащо се на употреба на алкохол), при настоящи потребители на тютюневи изделия или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и разстройства на личността).**

**Необходимо е проследяване на пациентите за признаци на поведение на търсене на лекарството (напр. искания за по-ранно предписване). Това включва преглед на съпътстващото лечение с опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини).**

**При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.**

**Дихателни нарушения по време на сън**

**Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди повишава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациенти с ЦСА трябва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.**

Точка 4.5

Едно взаимодействие трябва да се добави, както следва:

**Съпътстващата употреба на опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) повишава риска от предозиране на опиоидите, потискане на дишането и смърт.**

.....

**Канабидиол**

**Съпътстващото приложение на канабидиол може да доведе до повишени плазмени концентрации на метадон.**

Точка 4.8

СОК „Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения“:

**Синдром на централна сънна апнея (в категория по честота „с неизвестна честота“).**

СОК „Психични нарушения“:

**Зависимост (в категория по честота „с неизвестна честота“, освен ако вече не е посочена друга честота).**

Точка 4.9

**При предозиране на метадон е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.**

**Листовка**

Точка 2.

Предупреждения и предпазни мерки

~~Трябва да знаете, че продължителната употреба на левометадон може да доведе до толерантност към лекарството, както и до физическо и психично пристрастяване към левометадон. Ако Ви притеснява нещо, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде дадено това лекарство.~~

**Толеранс, зависимост и пристрастяване**

**Това лекарство съдържа левометадон, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба на опиоиди може да доведе до намаляване на ефективността на лекарството (привикване към него, известно като толеранс). Многократната употреба на [име на продукта] може също така да доведе до зависимост, злоупотреба и пристрастяване, които могат да доведат до животозастрашаващо предозиране. (Следното изречение е приложимо, когато левометадон има одобрено показание за лечение на болка) Рискът от тези нежелани реакции може да се увеличи при по-висока доза и по-голяма продължителност на употреба.**

**Зависимостта или пристрастяването могат да Ви накарат да почувствате, че вече не можете да контролирате какво количество лекарство трябва да приемате или колко често трябва да го приемате. (Следното изречение е приложимо, когато левометадон има одобрено показание за лечение на болка) Когато то се използва за лечение на болка, може да изпитате необходимост да продължите да приемате Вашето лекарство, дори когато не Ви помага за облекчаване на болката.**

**Рискът от развитие на зависимост или пристрастяване е различен при различните хора. Може да имате по-голям риск от развитие на зависимост или пристрастяване при лечение с {име на продукта}, ако:**

**- при Вас или при някой от семейството Ви някога е имало злоупотреба или зависимост от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни вещества („пристрастяване“).**

**- сте пушач.**

**- някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или разстройство на личността) или сте лекуван(а) от психиатър във връзка с други психични заболявания.**

**Ако забележите някой от следните признаци, докато приемате {име на продукта}, това може да е признак, че сте развили зависимост или сте пристрастени.**

**- Изпитвате необходимост да приемате лекарството по-продължително време, отколкото Ви е посъветвал Вашия лекар.**

**- Изпитвате необходимост да приемате повече от препоръчителната доза.**

**- Използвате лекарството по причини, различни от тези, за които Ви е предписано, например „за успокояване“ или „подпомагане на съня“.**

**- Правилите сте многократни, неуспешни опити да се откажете от или да контролирате употребата на лекарството.**

**- Чувствате се зле, когато спрете приема на лекарството, а след възобновяване на приема на лекарството, се чувствате по-добре („ефекти на отнемане“).**

**Ако забележите някой от тези признаци, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите най-добрия за Вас начин за лечение, включително кога е подходящо да спрете и как да спрете лекарството безопасно (вижте точка 3, Ако спрете приема на {име на продукта}).**

Какво трябва да знаете, преди да приемете [продукт]

Предупреждения и предпазни мерки

**Дихателни нарушения по време на сън**

**{име на продукта} може да причини дихателни нарушения по време на сън, като сънна апнея (прекъсване на дишането по време на сън) и хипоксемия по време на сън (ниски нива на кислород в кръвта). Симптомите могат да включват прекъсвания на дишането по време на сън, събуждания през нощта поради задъх, затруднено поддържане на съня или прекомерна сънливост през деня. Ако Вие или някой друг наблюдавате тези симптоми, свържете се с Вашия лекар. Вашият лекар може да обмисли понижаване на дозата.**

**Други лекарства и [име на продукта]**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

.....

**Канабидиол (лекарство, използвано за лечение на гърчове)**

**Габапентин и прегабалин (лекарства, използвани за лечение на епилепсия, нервна болка или тревожност) могат да повишат риска от предозиране на опиоиди, потискане на дишането (затруднено дишане) и може да са животозастрашаващи.**

Точка 3. Как да приемате [име на продукта]

<Винаги <приемайте> <използвайте> това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар <или фармацевт>. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>.

**(Следното изречение е приложимо, когато левометадон има одобрено показание за лечение на болка)**

**Преди започване на лечението и редовно по време на лечението Вашият лекар ще обсъжда с Вас какво може да очаквате от употребата на {име на продукта}, кога и колко време трябва да го приемате, кога да се свържете с Вашия лекар и кога е необходимо да го спрете (вижте също „Ако спрете приема на {име на продукта}“).**

...

Ако приемете повече от необходимата доза

Ако приемете твърде голямо количество левометадон, може да очаквате следното:

...

...

**– Мозъчно увреждане (известно като токсична левкоенцефалопатия)**

Точка 4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота: **(освен ако вече не е посочена друга честота):**

**Можете да развиете зависимост към (име на продукта) (за повече информация вижте точка 2, Предупреждения и предпазни мерки).**

**Сънна апнея (прекъсване на дишането по време на сън)**

Точка 5. Как да съхранявате [име на продукта]

**Да се съхранява на място, недостъпно за деца. Да се съхранява на безопасно и сигурно място за съхранение, недостъпно за други хора. Лекарството може да причини сериозно увреждане и да бъде фатална за хора, когато не е предписано за тях.**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

**График за изпълнение на настоящото становище**

Приемане на становището на CMDh:	януари 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	12 март 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2023 г.