

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) levomethadonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V rámci paralelního postupu PSUSA a v souladu s nedávnými aktualizacemi informací o přípravku pro jiné opioidy byly požadovány některé změny v souhrnu údajů o přípravku pro methadon. Vzhledem k tomu, že methadon je racemickou směsí levomethadonu a dextromethadonu, považuje se za opodstatněné provést změny i pro levomethadon.

Vzhledem k údajům o zneužívání návykových látek a závislosti (porucha z užívání opioidů) dostupným z odborné literatury a nedávných vyhodnocení hlášení PSUSA k jiným opioidům se výbor PRAC domnívá, že stávající upozornění na závislost na návykových látkách a potenciál zneužívání je třeba více zdůraznit. Závislost není v různých národních SmPC v bodě 4.8 shodně uváděna. V bodě 4.8 je třeba závislost uvést ve třídě orgánového systému „Psychiatrické poruchy“ všech SmPC. Na základě dostupných údajů nelze stanovit frekvenci výskytu závislosti. Z tohoto důvodu je třeba tam, kde v současné době není frekvence uvedena, doplnit závislost s frekvencí „není známo“.

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

Na základě údajů z případových zpráv po uvedení přípravku na trh a údajů z odborné literatury a při zohlednění stávajících údajů v informacích o jiných přípravcích je dále výbor PRAC toho názoru, že je nutné provést aktualizaci bodu 4.5 SmPC a odpovídajících bodů PIL tak, aby byly zdůrazněny interakce s gabapentiny a kanabiny.

Vzhledem k dostupným údajům o toxické leukoencefalopatii v kontextu předávkování methadonem z odborné literatury se výbor PRAC domnívá, že je nutné aktualizovat bod 4.9 tak, aby byl tento stav označen jako symptom akutního předávkování.

S ohledem na údaje o riziku centrální spánkové apnoe (CSA) dostupné z odborné literatury a spontánních hlášení a na pravděpodobný mechanismus účinku je výbor PRAC dále přesvědčen, že příčinná souvislost mezi levomethadonem a centrální spánkovou apnoí je odůvodněnou možností, a pokládá za nutné provést aktualizace bodů 4.4 a 4.8 SmPC a odpovídajících bodů PIL.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se levomethadonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících levomethadon 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 levomethadonu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko CMDh.

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 levomethadonu léčba bolesti)

Způsob podání

...

Léčebné cíle a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je třeba se společně s pacientem dohodnout 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 přerušeni léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již další léčbu levomethadonem 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)**

Levomethadon je **opioidní** ~~markotikum~~ analgetikum, samo o sobě 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 levomethadonu se může jako u jiných opioidů rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

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

Opakované používání přípravku [název přípravku] k léčbě bolesti může vést ke vzniku poruchy 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 kontroly souběžně užívaných

opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci 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 opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Bod 4.5

Je třeba doplnit následující interakci:

Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, 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 levomethadonu může vést k toleranci léčivého přípravku a jak k tělesné, tak psychické závislosti na levomethadonu. Pokud máte jakékoli obavy, před podáním tohoto přípravku se poraďte s lékařem.

Tolerance, závislost a návyk

Tento přípravek obsahuje levomethadon, což je opioid. Opakované užívání opioidů 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 levomethadon 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 levomethadon schválen v indikaci léčby 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(a) 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 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 používat 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, poradte 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. Pokud 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 (léky 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> <používá>

<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 levomethadon 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 <užívat><používat>, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek vysadit (viz také část „Jestliže jste přestal(a) přípravek {název přípravku} <užívat><užívat>).

...

Jestliže jste <užil(a)><použil(a)> více přípravku, než jste měl(a)

Jestliže jste <užil(a)><použil(a)> příliš mnoho levomethadonu, 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:	12. března 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2023