

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za levometadon, znanstveni zaključci su sljedeći:

U sklopu usporednog PSUSA postupka, a prema nedavno ažuriranim informacijama o lijeku za druge opioide, zatražene su neke promjene u sažetku opisa svojstava lijeka za metadon. Budući da je metadon racemat levometadona i dekstrometadona, smatra se opravdanim takve promjene provesti i za levometadon.

S obzirom na podatke o zlouporabi lijeka i ovisnosti o lijeku (poremećaj uzimanja opioida) dostupne iz literature i nedavnih procjena PSUSA drugih opioida, PRAC smatra da je potrebno dodatno istaknuti sadašnje upozorenje o ovisnosti o lijeku i mogućnosti zlouporabe. Ovisnost nije dosljedno navedena u dijelu 4.8 raznih nacionalnih sažetaka opisa svojstava lijeka. Ovisnost treba biti navedena u dijelu 4.8 svih sažetaka opisa svojstava lijeka prema klasifikaciji organskih sustava (engl. *system of organ classification*, SOC) pod kategorijom „Psihijatrijski poremećaji“. Na temelju dostupnih podataka ne može se izračunati učestalost ovisnosti. Stoga, tamo gdje trenutno nije navedena učestalost, za ovisnost je potrebno dodati učestalost „nepoznato“.

S obzirom na dostupne podatke o nehotećnom gutanju lijeka u pedijatrijskoj populaciji, PRAC nadalje smatra da su potrebne izmjene u uputi o lijeku kako bi se istaknule moguće ozbiljne posljedice nehotećnog gutanja lijeka i važnost njegovog pravilnog čuvanja.

Nadalje, na temelju podataka iz opisa slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i literature te uzimajući u obzir postojeće navode u informacijama o lijeku za druge lijekove, PRAC smatra da je potrebno ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka u kojem treba navesti interakcije s gabapentinoidima i kanabinoidima, i u skladu s time ažurirati uputu o lijeku.

S obzirom na podatke o toksičnoj leukoencefalopatiji u kontekstu predoziranja metadonom dostupne iz literature, PRAC smatra da je potrebno ažurirati dio 4.9 u kojem će se to navesti kao simptom akutnog predoziranja.

PRAC nadalje smatra da, s obzirom na podatke o riziku od centralne apneje u spavanju (CAS) dostupne iz literature i spontanijih prijava te vjerojatan mehanizam djelovanja, postoji razumna mogućnost uzročno-posljedičnog odnosa između levometadona i centralne apneje u spavanju i smatra da je potrebno ažurirati dijelove 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i u skladu s time ažurirati uputu o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za levometadon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) levometadon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže levometadon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~).>

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.2 (kad levometadon ima odobrenu indikaciju za liječenje bola)

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prestanak liječenja

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka] potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja uključujući trajanje i ciljeve liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje bola. Za vrijeme liječenja liječnik i bolesnik trebaju često kontaktirati kako bi procijenili potrebu za nastavkom liječenja, razmotrili prestanak liječenja i po potrebi prilagodili doze. Kada bolesniku terapija levometadonom više nije potrebna, preporučljivo je postupno smanjivati dozu kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.4). U slučaju da nema odgovarajuće kontrole bola, potrebno je razmotriti mogućnost nastanka tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Dio 4.4 (sva odobrenja za stavljanje lijeka u promet, osim ako nije navedeno drugačije)

Ovisnost/Tolerancija Poremećaj uzimanja opioida (zlouporaba i ovisnost)

Levometadon je **opioidni** narkotički analgetik i sam je izrazito adiktivan. Dugog je poluvijeka pa se stoga može akumulirati u tijelu. Jedna doza koja uklanja simptome može, ako se svakodnevno primjenjuje, dovesti do akumulacije lijeka i moguće smrti.

Kao i kod morfija, mogu se razviti tolerancija i ovisnost.

Kao i uz druge opioide, pri ponavljanoj primjeni levometadona mogu se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička ovisnost.

(Sljedeća su dva odlomka primjenjiva kad levometadon ima odobrenu indikaciju za liječenje bola)

Kad se upotrebljava za liječenje bola, ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do poremećaja uzimanja opioida (engl. Opioid Use Disorder, OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida.

Prije početka i za vrijeme liječenja lijekom [naziv lijeka], potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prestanka liječenja (vidjeti dio 4.2). Prije i tijekom liječenja bolesnika je također potrebno obavijestiti o rizicima i znakovima poremećaja uzimanja opioida. Bolesnicima treba savjetovati da se, u slučaju pojave tih simptoma, obrate svom liječniku.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka [naziv lijeka] može rezultirati predoziranjem i/ili smrću.

Rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja ovisnosti o psihoaktivnim tvarima (uključujući poremećaj konzumacije alkohola), u pušača i u bolesnika s drugim poremećajima mentalnog zdravlja u osobnoj anamnezi (npr. velikim depresivnim poremećajem, anksioznošću i poremećajem ličnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi eventualne pojave znakova ovisničkog ponašanja (npr. prerano traženje novog recepta). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). U bolesnika sa znakovima i simptomima poremećaja uzimanja opioida potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za liječenje ovisnosti.

Poremećaji disanja u spavanju

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja u spavanju, uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i noćnu hipoksemiju. Uzimanje opioida povećava rizik od CAS-a ovisno o dozi. U bolesnika koji imaju kliničku sliku CAS-a razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Dio 4.5

Potrebno je dodati sljedeću interakciju:

Istodobna primjena opioida i gabapentinoide (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

.....

Kanabidiol

Istodobna primjena kanabidiola može dovesti do povećane koncentracije metadona u plazmi.

Dio 4.8

SOC Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Sindrom centralne apneje u spavanju (u kategoriji učestalosti Nepoznato).

SOC Psihijatrijski poremećaji:

Ovisnost (u kategoriji učestalosti Nepoznato osim ako već nije navedena neka druga učestalost).

Dio 4.9

Uz predoziranje metadonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Uputa o lijeku

Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Imajte na umu da dugotrajno uzimanje levometadona može dovesti do tolerancije lijeka te fizičke i psihičke ovisnosti o levometadonu. Ako ste zbog nečeg zabrinuti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što dobijete ovaj lijek

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži levometadon. Levometadon je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioida može dovesti do smanjene učinkovitosti lijeka (naviknete se na lijek, što se naziva tolerancija). Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti i do ovisnosti i zlouporabe, koje mogu rezultirati predoziranjem opasnim za život. (Sljedeća rečenica primjenjiva je kad levometadon ima odobrenu indikaciju za liječenje bola) Rizik od ovih nuspojava može biti povećan kod viših doza i duljeg trajanja primjene.

Zbog ovisnosti možete osjećati da više nemate kontrolu nad time koliko lijeka trebate uzeti ili koliko ga često trebate uzimati. (Sljedeća rečenica primjenjiva je kad levometadon ima odobrenu indikaciju za liječenje bola) Kad se lijek primjenjuje za liječenje bola, mogli biste osjećati da ga trebate nastaviti uzimati čak i kad Vam ne pomaže ublažiti bol.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možete imati veći rizik od razvoja ovisnosti o lijeku {naziv lijeka}:

- ako ste Vi ili netko iz Vaše obitelji imali problem zlouporabe ili ovisnosti o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost“)

- ako ste pušač

- ako ste imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj ličnosti) ili ste psihijatrijski liječeni zbog drugih psihičkih bolesti

Ako opazite neki od sljedećih znakova dok uzimate lijek {naziv lijeka}, to bi mogao biti znak da ste postali ovisni.

- Imate potrebu uzimati lijek dulje nego što Vam je to savjetovao liječnik.

- Imate potrebu uzeti veću dozu od preporučene.

- Ako uzimate lijek zbog drugačijih razloga od onih za koje je lijek propisan, na primjer, „da ostanete smireni“ ili „da biste spavali“

- Ako ste imali više neuspjelih pokušaja da prestanete uzimati ili da kontrolirano uzimate lijek

- Loše se osjećate kad prestanete uzimati ovaj lijek, a nakon što ga ponovno uzmete, osjećate se bolje („učinci ustezanja“)

Ako opazite neki od tih znakova, razgovarajte s liječnikom o tome koji bi bio najbolji put liječenja za Vas, kao i o tome kada je prikladno prestati i kako na siguran način prestati uzimati lijek (pogledajte dio 3, Ako prestanete uzimati {naziv lijeka}).

Što morate znati prije nego uzmete [lijek]

Upozorenja i mjere opreza

Poremećaj disanja u spavanju

[naziv lijeka] može prouzročiti poremećaje disanja u spavanju kao što su apneja u spavanju (prestanak disanja tijekom spavanja) i noćna hipoksemija (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prestanke disanja tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće održavanja sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako Vi ili druga osoba opazite te simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze.

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

.....

Kanabidiol (lijek za liječenje napadaja)

Gabapentin i pregabalin (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije, neuropatske boli ili tjeskobe) mogu povećati rizik od predoziranja opioidima i respiratorne depresije (problema s disanjem) te mogu biti opasni za život.

Dio 3. Kako uzimati [naziv lijeka]

<Uvijek <uzmite> <primijenite> ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao <liječnik> <ili ljekarnik>. Provjerite s <liječnikom> <ili> <ljekarnikom> ako niste sigurni.>

(Sljedeća rečenica primjenjiva je kad levometadon ima odobrenu indikaciju za liječenje bola.)

Prije početka liječenja i redovito za vrijeme liječenja, liječnik će s Vama razgovarati o tome što možete očekivati od uzimanja lijeka {naziv lijeka}, kada i koliko dugo ga trebate uzimati, kada da se obratite svojem liječniku i kada da ga prestanete uzimati (pogledajte i Ako prestanete uzimati {naziv lijeka}).

...

Ako uzmete više nego što ste trebali

Ako uzmete previše levometadona, može Vam se dogoditi sljedeće:

...

...

– poremećaj mozga (poznat pod nazivom toksična leukoencefalopatija)

Dio 4. Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata: **(osim ako je već navedena neka druga učestalost):**

Možete postati ovisni o lijeku (naziv lijeka) (za više informacija pogledajte dio 2 Upozorenja i mjere opreza)

Apneja u spavanju (prestanci disanja tijekom spavanja)

Dio 5. Kako čuvati [naziv lijeka]

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. **Lijek čuvajte na sigurnom i zaštićenom mjestu kojem druge osobe ne mogu pristupiti. Lijek može ozbiljno naškoditi osobama kojima nije propisan i dovesti do smrtnih posljedica.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	11. svibnja 2023.