

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a levometadonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A párhuzamos PSUSA-eljárás részeként és az egyéb opioidok kísérőiratainak legutóbbi frissítéseivel összhangban a metadon alkalmazási előírásának módosítását kérték. Mivel a metadon a levometadon és a dextrometadon racém elegye, indokolt a változtatások végrehajtása a levometadon esetében is.

A gyógyszerrel való visszaélésről és a gyógyszer-függőségről (opioidalkalmazási zavarról) a szakirodalomban rendelkezésre álló adatok és az egyéb opioidok legutóbbi PSUSA-szövegezései alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a győgszertől való függőségre és a visszaélés lehetőségére vonatkozó, a kísérőiratokban már megtalálható figyelmeztetést tovább kell erősíteni. A függőség nincs következetesen feltüntetve a különböző nemzeti alkalmazási előírások 4.8. pontjában. A függőséget az összes alkalmazási előírás 4.8 pontjában a Pszichiátriai kórképek szervrendszeri kategóriánál fel kell tüntetni. A rendelkezésre álló adatok alapján a függőség gyakorisági besorolása nem határozható meg. Ezért ahol jelenleg nincs feltüntetve a gyakoriság, a függőséget „nem ismert” gyakorisággal kell hozzáadni.

Tekintettel a gyermekeknél és serdülőknél előforduló véletlen lenyelésről rendelkezésre álló adatokra, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a betegtájékoztatót frissíteni kell a véletlen lenyelés lehetséges súlyos következményeinek és a megfelelő tárolás fontosságának hangsúlyozása érdekében.

Továbbá, a forgalomba hozatalt követő eseményjelentésekből és a szakirodalomból származó adatok alapján, valamint figyelembe véve a kísérőiratokban szereplő egyéb adatokat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az alkalmazási előírás 4.5. pontját frissíteni kell, fel kell tüntetni a gabapentinoidokkal és a kannabinoidokkal való kölcsönhatásokat, illetve a betegtájékoztatót is frissíteni kell ennek megfelelően.

Tekintettel a toxikus leukoencephalopathiáról rendelkezésre álló adatokra a metadon-túladagolás szakirodalmából, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a 4.9 pontot frissíteni kell, és a toxikus leukoencephalopathiát az akut túladagolás tüneteként fel kell tüntetni.

Továbbá tekintettel a centrális alvási apnoe kockázatára vonatkozó szakirodalomból és spontán jelentésekből származó adatokra és a kialakulás feltételezett hatásmechanizmusára, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a levometadon alkalmazása és a centrális alvási apnoe kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség, ezért arra a következtetésre jutott, hogy az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontját és a betegtájékoztatót ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A levometadonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a levometadont tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, levometadont tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

4.2 pont (ha a levometadon jóváhagyott javallata a fájdalom kezelése)

Az adagolás módja

...

A kezelés céljai és a kezelés leállítása

A(z) [készítmény neve]-kezelés megkezdése előtt a beteggel egyeztetni kell a kezelési stratégiát, amely magában foglalja a kezelés időtartamát és céljait, a fájdalomcsillapításról szóló ajánlásoknak megfelelően. A kezelés során az orvosnak és a betegnek rendszeresen kapcsolatot kell tartania, hogy felmérjék a kezelés folytatásának szükségességét, mérlegeljék a kezelés leállítását, és szükség esetén módosítsák az adagolást. Ha a betegnek már nincs szüksége levometadon-kezelésre, ajánlott a dózis fokozatos csökkentése az elvonási tünetek megelőzése érdekében (lásd 4.4 pont). Ha a fájdalomcsillapító hatás nem kielégítő, mérlegelni kell a tolerancia és az alapbetegség progressziójának lehetőségét (lásd 4.4 pont).

4.4. pont (minden forgalomba hozatali engedély, ha másként nincs feltüntetve)

Addikció/Tolerancia/Függőség **Opioidalkalmazási zavar (gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség)**

A levometadon **egy opioid** kábító fájdalomcsillapító, és önmagában erősen addiktív hatású. Felezési ideje hosszú, ezért akkumulálódhat. Egyetlen, a tüneteket enyhítő dózis naponta történő ismétlődő bevétele akkumulációhoz és halálhoz vezethet.

A morfinhoz hasonlóan tolerancia és függőség alakulhat ki:

Más opioidokhoz hasonlóan a levometadon ismételt alkalmazásakor tolerancia, fizikai és/vagy pszichés függőség alakulhat ki.

(A következő két bekezdés akkor alkalmazandó, ha a levometadon alkalmazása a fájdalom kezelésére engedélyezett)

Ha fájdalomcsillapításra használják, a(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása opioidalkalmazási zavarhoz (Opioid Use Disorder, OUD) vezethet. Az opioid nagyobb dózisa és a kezelés hosszabb időtartama növelheti az OUD kialakulásának kockázatát.

A(z) [készítmény neve]-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a kezelési célokról és a kezelés leállítási tervéről meg kell állapodni a beteggel (lásd 4.2 pont). A kezelés előtt és alatt a beteget az OUD kockázatairól és jeleiről is tájékoztatni kell. Ezeknek a jeleknek az előfordulása esetén a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz.

A(z) [készítmény neve]-vel(val) való visszaélés vagy szándékos helytelen használat túladagolást és/vagy halált okozhat.

Az OUD kialakulásának kockázata fokozott azoknál a betegeknél, akiknek személyes vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében szerepelnek szerhasználatból fakadó zavarok (beleértve az alkoholizmust is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy azoknál a betegeknél, akiknek személyes anamnézisében egyéb mentális zavarok (pl. major depresszió, szorongás vagy személyiségzavarok) szerepelnek.

A betegeket monitorozni kell a kábítószer-kereső magatartás jelei tekintetében (pl. túl gyakori gyógyszerfelírási kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg alkalmazott opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) ellenőrzését. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegek esetében mérlegelni kell addiktológiai szakemberrel való konzultációt.

Alvással összefüggő légzészavarok

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a centrális alvási apnoét (central sleep apnoea, CSA) és az alvással összefüggő

hypoxaemiát. Az opioidok alkalmazása dóziszfüggő módon növeli a CSA kockázatát. A CSA-ban szenvedő betegeknek meg kell fontolni az opioidok összdózisának csökkentését.

4.5 pont

Egy interakciót kell hozzáadni a következőképpen:

Az opioidok és gabapentinoidek (gabapentin és pregabalin) egyidejű alkalmazása növeli az opioid-túladagolás, a légzésdepresszió és a halál kockázatát.

.....

Kannabidiol

A kannabidiol egyidejű alkalmazása a metadon plazmakoncentrációjának növekedését okozhatja.

4.8 pont

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek szervrendszer-kategória:

Centrális alvási apnoe szindróma (Gyakoriság: nem ismert).

Pszichiátriai kórképek szervrendszer-kategória:

Függőség (gyakoriság: nem ismert, kivéve, ha más gyakoriságot már megadtak).

4.9 pont

A metadon túladagolása esetén toxikus leukoencephalopathiáról számoltak be.

Betegtájékoztató

2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tudnia kell, hogy a levometadon tartós alkalmazása esetén hozzászokás alakulhat ki, fizikai és pszichés függőségi is létrejöhet. Ha bármilyen aggálya van, beszéljen kezelőorvosával mielőtt ezt a gyógyszert elkezdi alkalmazni.

Hozzászokás, függőség és szenvedélybetegség

Ez a gyógyszer metadont tartalmaz, amely egy opioid hatóanyag. Az opioidok ismétlődő alkalmazása azzal járhat, hogy a gyógyszer veszít a hatásosságából (Ön hozzászokott a gyógyszerhez). A(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása függőséghez (dependencia), a szerrel való visszaéléshez (abúzus) és szenvedélybetegséghez (addikció) is vezethet, ami életveszélyes túladagolást okozhat. (A következő mondat arra az esetre vonatkozik, ha a metadon jóváhagyott javallata a fájdalom kezelése.) **Ezeknek a mellékhatásoknak a kockázata nagyobb adag és hosszabb alkalmazási időtartam esetén nőhet.**

A függőség vagy a szenvedélybetegség miatt előfordulhat, hogy már nem tudja kontrollálni, hogy mennyi gyógyszert kell alkalmaznia, illetve milyen gyakran kell azt alkalmaznia. (A következő mondat arra az esetre vonatkozik, ha a metadon jóváhagyott javallata a fájdalom kezelése.) **Ha fájdalomcsillapításra alkalmazzák, úgy érezheti, hogy folytatnia kell a gyógyszer alkalmazását még akkor is, ha az nem segít a fájdalom csillapításában.**

A függőség vagy szenvedélybetegség kialakulásának kockázata egyénenként változik. Nagyobb lehet a kockázata annak, hogy a(z) [készítmény neve]-kezelés mellett függővé vagy szenvedélybeteggé válik, ha:

- Ön - vagy a családjában bárki - valaha visszaélt olyan szerekkel, vagy valaha függővé vált olyan szerektől, mint az alkohol, a vényköteles gyógyszerek vagy a tiltott kábítószer (,,addikció”),

- Ön dohányzik,

- Önnek bármikor hangulatzavara (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar) volt, vagy pszichiátriai kezelésben részesült más mentális betegség miatt.

Ha a(z) [készítmény neve] alkalmazása során az alábbi jelek bármelyikét észleli, ez arra utaló jel lehet, hogy Ön függővé vagy szenvedélybeteggé vált:

- A gyógyszert a kezelőorvosa által javasoltnál hosszabb ideig kell alkalmaznia.

- A javasolt adagnál többet kell alkalmaznia.

- A gyógyszert az előírttól eltérő okból alkalmazza, például hogy „megőrizze nyugalma” vagy „segítsen elaludni”.

- Ön többször, sikertelenül próbálta meg a gyógyszer alkalmazását abbahagyni vagy szabályozni.

- Amikor abbahagyja a gyógyszer alkalmazását, rosszul érzi magát, majd amikor újra elkezd alkalmazni a gyógyszert, jobban érzi magát („megvonási tünetek”).

Ha a fenti jelek bármelyikét észleli, beszéljen kezelőorvosával, hogy egyeztessék a kezelés Ön számára legmegfelelőbb menetét, beleértve azt is, hogy mikor megfelelő a leállítása, és hogyan kell biztonságosan leállítani (lásd 3. pont, Ha idő előtt abbahagyja a(z) [készítmény neve] szedését).

Tudnivalók a(z) [készítmény neve] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Alvással összefüggő légzésszavarok

A(z) [készítmény neve] alvással összefüggő légzési rendellenességeket, például alvás közben jelentkező légzéskimaradást (alvási apnoét) és alvással összefüggő alacsony véroxigénszintet (hipoxémiát) okozhat. A tünetek közé tartozhatnak az alvás közbeni légzéskimaradás, légszomj miatti éjszakai ébredés, a folyamatos alvás fenntartásának nehézsége vagy túlzott álmoság a nap folyamán. Ha saját maga vagy valaki más észleli Önnél ezeket a tüneteket, forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa mérlegelheti az adag csökkentését.

Egyéb gyógyszerek és a(z) [készítmény neve]

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

.....

Kannabidiol (görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer)

A gabapentin és a pregabalin (epilepszia, idegfájdalom vagy szorongás kezelésére használt gyógyszerek) növelheti az opioid túladagolás és a légzési nehézségek kockázatát, és életveszélyes lehet.

3. pont: Hogyan kell alkalmazni a(z) [készítmény neve]-et?

<A gyógyszert mindig a kezelőorvosa <vagy gyógyszerésze> által elmondottaknak megfelelően <szedje> <alkalmazza>. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg <kezelőorvosát> <vagy> <gyógyszerészét>.>

(A következő mondat arra az esetre vonatkozik, ha a levometadon jóváhagyott javallata a fájdalom kezelése.)

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen megbeszéli majd Önnel, hogy mit várhat a(z) [készítmény neve] alkalmazásától, mikor és mennyi ideig kell alkalmaznia, mikor kell kapcsolatba lépnie kezelőorvosával, és mikor kell a gyógyszer alkalmazását abbahagynia (lásd „Ha idő előtt abbahagyja a(z) [készítmény neve] szedését”).

...

Ha az előírtnál több [készítmény neve]-(e)t vett be

Ha túl sok levometadont vesz be, a következőket tapasztalhatja:

...

...

- agyat érintő betegség (úgynevezett toxikus leukoencefalopátia)

4. pont Lehetséges mellékhatások

Gyakoriság nem ismert: **(ha még nincs más gyakoriság megadva):**

Ön függővé válhat a(z) [készítmény neve]-től(tól) (további információért lásd 2. pont Figyelmeztetések és óvintézkedések)

Légzéskimaradások alvás közben (alvási apnoé)

5. pont Hogyan kell a(z) [készítmény neve]-(e)t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! **Ezt a gyógyszert biztonságos és elzárt helyen kell tárolni, ahol más személyek nem férnek hozzá. Súlyos károsodást okozhat, és halálos lehet azok számára, akik alkalmazzák ezt a gyógyszert, ha ezt nem nekik írták fel.**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. január CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023.03.12.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023.05.11.