

Приложение I

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

Научни заключения

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

Опиоидна токсичност при кърмачета с експозиция чрез кърмата

В публикуваната литература са описани случаи на сериозни нежелани реакции, съобщени при кърмачета с експозиция на метадон чрез кърмата. Общият брой на съобщените случаи на токсичност и по-конкретно смъртни случаи при кърмачета остава изключително нисък и установяването на причинно-следствената връзка е доста трудно поради редица други смущаващи или предразполагащи фактори. Представените случаи се считат за недостатъчни, за да се направи актуализация на продуктовата информация по този повод. Независимо от това в продуктовата информация обичайно не се съдържа съвет, насочен към майките относно наблюдението за нежелани събития при кърмачета, с цел свеждане на риска до минимум, като само при някои продукти се подчертава необходимостта от наблюдение за седация. Въпреки ограниченията на наличните данни се счита за разумно да се актуализира продуктовата информация във връзка с употребата по време на кърмене, за да се предоставят на кърмещите майки ясни указания относно необходимостта от внимателно наблюдение на кърмачетата при кърмене.

Взаимодействие със серотонинергични лекарства

Забелязва се и увеличен брой на публикуваните литературни данни, описващи серотонинов синдром при използващите метадон и не може да се изключи ролята на метадон при тези случаи. В допълнение, синтетичните пиперидинови опиоиди като метадон са слаби инхибитори на обратното захващане на серотонина, което може да доведе до повишаване на нивата на серотонин. Въз основа на тези данни се предлага актуализация на точка 4.5 от кратката характеристика на продукта (КХП) (и съответната точка от листовката).

Надбъбречна недостатъчност

В медицинската литература са публикувани редица вероятни механизми за индуцирана от метадон надбъбречна недостатъчност в подкрепа на това, че приложението на опиоиди може да взаимодейства с хипоталамо-хипофизната система и да бъде свързано с намален глюкокортикоиден отговор към остро активиране на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната (ХХН) ос. Медираното от АКТХ освобождаване на кортизол е значително по-малко при използващите метадон, което предполага, че продължителната употреба на опиати може да доведе до изчерпване на АКТХ/бетаендорфиновата система и по този начин да предизвика вторичен хипоадренализъм. Препоръчва се да се актуализира точка 4.4 на всички КХП и да се направят съответните актуализации на листовката с предупреждение, че опиоидните аналгетици може да доведат до обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща наблюдение и глюкокортикоидна заместителна терапия.

Понижени нива на половите хормони

Данните сочат, че повечето опиоиди, при дългосрочна употреба, са способни да предизвикат хипогонадизъм със или без симптоми на сексуална дисфункция. Общите прояви включват ниско либидо, еректилна дисфункция и аменорея, които са отбелязани в точка 4.8 на повечето прегледани КХП. Вероятният механизъм на действие, вече изброените предпочитани термини (PTs) и съответните литературни публикации, предоставят достатъчно основание, за да се препоръча актуализация на точка 4.4 от КХП относно метадон-съдържащи продукти и съответни актуализации на листовката.

Хипогликемия

По време на периода на съобщаване са публикувани редица публикации, описващи сериозни случаи на хипогликемия в контекста на предозиране на метадон или повишаване на дозата, като някои от тях показват силна връзка между експозицията на метадон и хипогликемия. Кривата доза-отговор показва ясна зависимост между дозата и отговора, но не са наблюдавани подобни ефекти при други опиоиди. Ето защо се препоръчва да се актуализира точка 4.4, 4.8 и 4.9 от КХП и да се направят съответните актуализации на листовката относно РТ хипогликемия.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за метадон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) метадон, 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 метадон, 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**

Препоръчват се следните промени в информацията за лекарствените продукти, които се абсорбират системно, съдържащи метадон като активно вещество, (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

1. Опиоидна токсичност при кърмачета с експозиция чрез кърмата

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.6 Кърмене

Метадон се отделя в кърмата в малки количества. Решението дали да се препоръча кърмене трябва да вземе, като се има предвид съвета на медицинския специалист и да се вземе под внимание дали жената е на установена поддържаща доза метадон и продължителна употреба на забранени вещества. Ако се обмисля кърмене, дозата метадон трябва да бъде възможно най-ниска. Предписващите лекари трябва да съветват кърмещите жени да наблюдават кърмачето за седация и затруднено дишане и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако това се случи. Въпреки че количеството метадон, което се екскретира в кърмата, не е достатъчно за пълното потискане на симптомите на отнемане при кърмачетата на естествено хранене, това може да намали тежестта на неонаталния абстинентен синдром. Ако е необходимо да се преустанови кърменето, това трябва да се извърши постепенно, тъй като рязкото отбиване може да засили симптомите на отнемане при кърмачето.

Листовка:

Точка 2

Бременност и кърмене

Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите, докато приемате метадон, тъй като това може да повлияе на Вашето бебе. Наблюдавайте Вашето бебе за необичайни признаци и симптоми като повишена сънливост (повече от обикновено), затруднено дишане или изтощение. Незабавно се консултирайте с Вашия лекар, ако забележите някой от тези симптоми.

2. Надбъбречна недостатъчност

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици могат да предизвикат обратима надбъбречна недостатъчност, което изисква наблюдение и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на

надбъбречна недостатъчност може да включват гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замаяност или ниско кръвно налягане.

Листовка

Точка 2 Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако получите някои от следните симптоми, докато приемате X:

- **Слабост, умора, липса на апетит, гадене, повръщане или ниско кръвно налягане. Това може да е симптом, че надбъбречните жлези произвеждат твърде малко от хормона кортизол и може да се наложи да приемате допълнително хормони.**

3. Понижени нива на половите хормони

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Понижени нива на половите хормони и повишени нива на пролактин

Продължителната употреба на опиоидни аналгетици може да бъде свързана с понижени нива на половите хормони и повишени нива на пролактин. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.

Листовка

Точка 2 Предупреждения и предпазни мерки

Продължителната употреба може да доведе до понижени нива на половите хормони и повишени нива на хормона пролактин. Свържете се с Вашия лекар, ако имате симптоми като намалено либидо, импотентност или липса на менструация (аменорея).

4. Взаимодействие със серотонинергични лекарства

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.5

Серотонергични лекарства

Може да се развие серотонинов синдром при съпътстващо приложение на метадон с петидин, моноаминооксидазни (MAO) инхибитори и лекарства, повлияващи нивата на серотонин, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на норепинефрин (SNRI) и трициклични антидепресанти (TCAs). Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

Листовка

Точка 2 - Други лекарства и метадон

Рискът от нежелани реакции нараства, ако използвате метадон едновременно с антидепресанти (като циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, венлафаксин, амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, нортриптилин). Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като:

- промени в психичния статус (например възбуда, халюцинации, кома)
- ускорен пулс, нестабилно кръвно налягане, повишена температура
- засилване на рефлексите, нарушена координация, скованост на мускулите
- стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария)

5. Хипогликемия

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Хипогликемия

Наблюдава се хипогликемия при предозиране на метадон или при повишаване на дозата. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната захар при повишаване на дозата (вж. точка 4.8 и точка 4.9)

Точка 4.8

Нарушения на метаболизма и храненето СОК

Хипогликемия (с неизвестна честота).

Точка 4.9

Съобщава се за хипогликемия.

Листовка

Точка 3 - ако приемате повече X, отколкото е необходимо

Това може да доведе до **ниска кръвна захар**

Точка 4 - възможни нежелани реакции

Неизвестна честота: ниска кръвна захар

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Януари 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15 март 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 май 2020 г.