

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων  
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μεθαδόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

### **Οπιοειδής τοξικότητα στα βρέφη που εκτέθηκαν στη μεθαδόνη μέσω του μητρικού γάλακτος**

Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία περιλαμβάνει περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε βρέφη τα οποία εκτέθηκαν στη μεθαδόνη μέσω του μητρικού γάλακτος. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων τοξικότητας και συγκεκριμένα περιστατικών θανάτου σε βρέφη που τρέφονται με μητρικό γάλα παραμένει εξαιρετικά χαμηλός και η απόδειξη ύπαρξης αιτιώδους συνάφειας είναι εξαιρετικά δύσκολη, λόγω της ύπαρξης πληθώρας παραγόντων σύγχυσης ή προδιαθεσικών παραγόντων. Οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση οποιασδήποτε συναφούς επικαιροποίησης των πληροφοριών του προϊόντος. Ωστόσο, οι συμβουλές προς τις μητέρες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου και οι οποίες αφορούν την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη δεν αναφέρονται συνήθως στις πληροφορίες του προϊόντος, με εξαίρεση ορισμένα μόνον προϊόντα τα οποία τονίζουν την ανάγκη παρακολούθησης για καταστολή. Παρά τους περιορισμούς των διαθέσιμων δεδομένων, θεωρείται σκόπιμη η ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος ως προς τη χρήση του κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, προκειμένου να παρασχεθεί η σωστή καθοδήγηση στις θηλάζουσες μητέρες σχετικά με την ανάγκη για στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια του θηλασμού των βρεφών.

### **Αλληλεπιδράσεις με σεροτονινεργικά φάρμακα**

Έχει παρατηρηθεί ένα συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό δημοσιευμένης βιβλιογραφίας όπου αναφέρεται το σεροτονινεργικό σύνδρομο στους χρήστες μεθαδόνης και ο ρόλος της μεθαδόνης στις περιπτώσεις αυτές δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επιπλέον, τα συνθετικά οπιοειδή που ανήκουν στα παράγωγα της πιπεριδίνης όπως η μεθαδόνη, αποτελούν ασθενείς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης. Με βάση τις πληροφορίες αυτές, προτείνεται η επικαιροποίηση των δεδομένων της παραγράφου 4.5 στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος/ΠΧΠ (και του αντίστοιχου τμήματος στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης/ΦΟΧ).

### **Επινεφριδική ανεπάρκεια**

Μια σειρά από ευλογοφανείς μηχανισμούς δράσης που υποδεικνύουν ότι η μεθαδόνη προκαλεί επινεφριδική ανεπάρκεια έχουν δημοσιευθεί στην ιατρική βιβλιογραφία και υποστηρίζουν ότι η χορήγηση οπιοειδών πιθανόν να αλληλεπιδρά με οδούς του υποθαλάμου-υπόφυσης και να σχετίζεται με τη μειωμένη απόκριση στα γλυκοκορτικοειδή έως και την οξεία ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η ACTH-διαμεσολαβούμενη απελευθέρωση κορτιζόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε χρόνιους χρήστες μεθαδόνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η χρόνια χρήση οπιοειδών πιθανόν να καταστρέφει το σύστημα παραγωγής κορτικοτροπίνης (ACTH)/β-ενδορφίνης, προκαλώντας δευτερογενή υποαδρεναλισμό. Συνιστάται η επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 σε όλες τις ΠΧΠ και οι αντίστοιχες επικαιροποιήσεις στα ΦΟΧ ως προς την προσθήκη της προειδοποίησης ότι τα οπιοειδή αναλγητικά ενδέχεται να προκαλούν αναστρέψιμη επινεφριδική ανεπάρκεια που απαιτεί παρακολούθηση και θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή.

### **Μειωμένα επίπεδα γεννητικών ορμονών**

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα περισσότερα οπιοειδή, σε περιπτώσεις παρατεταμένης χρήσης, μπορούν να προκαλέσουν υπογοναδισμό με ή χωρίς συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Οι

πιο κοινές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν χαμηλή λίμπινο, στυτική δυσλειτουργία και αμηνόρροια και επισημαίνονται στην παράγραφο 4.8 των περισσότερων αναθεωρημένων ΠΧΠ. Ο ευλογοφανής μηχανισμός δράσης, οι περιγραφές με τους προτιμώμενους όρους της συνθήκης MedDRA που ήδη αναφέρονται και η σχετική δημοσιευμένη βιβλιογραφία παρέχουν επαρκή αιτιολόγηση ώστε να προταθεί η επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 των ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν μεθαδόνη και η αντίστοιχη επικαιροποίηση των ΦΟΧ.

### **Υπογλυκαιμία**

Ένας αριθμός δημοσιεύσεων που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του διαστήματος αναφοράς ανέδειξε σοβαρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας στο πλαίσιο υπερδοσολογίας ή κλιμάκωσης της δοσολογίας της μεθαδόνης, με κάποιες να αποδεικνύουν μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ της έκθεσης στη μεθαδόνη και της υπογλυκαιμίας. Η σαφής καμπύλη δόσης-απόκρισης παρέχει εμφανή αποτελέσματα που παρόμοια δεν έχουν παρατηρηθεί για άλλους τύπους οπιοειδών. Συνεπώς, συνιστάται η επικαιροποίηση των παραγράφων 4.4, 4.8 και 4.9 της ΠΧΠ και οι αντίστοιχες επικαιροποιήσεις στα ΦΟΧ με τον προτιμώμενο όρο MedDRA υπογλυκαιμία.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μεθαδόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(ουν) μεθαδόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθαδόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Συστήνεται να συμπεριληφθούν οι ακόλουθες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος για τα συστηματικά απορροφημένα προϊόντα που περιέχουν τη δραστική ουσία μεθαδόνη (νέο κείμενο **ΜΕ υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με **διακριτή διαγράμμιση**):

**1. Οπιοειδής τοξικότητα στα βρέφη που εκτέθηκαν στη μεθαδόνη μέσω του μητρικού γάλακτος**

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Παράγραφος 4.6 Γαλουχία

Η μεθαδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε χαμηλά επίπεδα. Η απόφαση να ενδείκνυται ο θηλασμός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη κλινικές εξειδικευμένες συμβουλές και θα πρέπει να εξετάζεται το κατά πόσον η γυναίκα λαμβάνει σταθερή δόση συντήρησης μεθαδόνης και κατά πόσον συνεχίζει οποιουδήποτε είδους χρήση παράνομων ουσιών. Εάν ο θηλασμός κριθεί σκόπιμος, η δόση της μεθαδόνης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερη. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλεύουν τις θηλάζουσες γυναίκες να παρακολουθούν το παιδί για καταστολή και αναπνευστικά προβλήματα και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν κάτι τέτοιο συμβεί. Μολονότι το ποσοστό μεθαδόνης που απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα δεν επαρκεί για την πλήρη καταστολή των συμπτωμάτων απόσυρσης στα θηλάζοντα βρέφη, μπορεί να μετριάσει τη σοβαρότητα του νεογνικού συνδρόμου αποχής. Εάν είναι απαραίτητο να διακοπεί ο θηλασμός, αυτό θα πρέπει να γίνει σταδιακά, εφόσον ο απότομος απογαλακτισμός ενδέχεται να αυξήσει τα συμπτώματα απόσυρσης στο βρέφος.

**Φύλλο Οδηγιών Χρήσης:**

Παράγραφος 2

Κύηση και Θηλασμός

**Μιλήστε με το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέπτεστε να θηλάσετε ενώ λαμβάνετε μεθαδόνη, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει το μωρό σας. Παρακολουθείτε το μωρό σας για την ύπαρξη ασυνήθιστων σημείων και συμπτωμάτων, όπως αυξημένη υπνηλία (περισσότερο από το συνηθισμένο), αναπνευστικές δυσκολίες ή εξάντληση. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.**

**2. Επινεφριδική ανεπάρκεια**

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Παράγραφος 4.4

**Επινεφριδική ανεπάρκεια**

Τα οπιοειδή αναλγητικά ενδέχεται να προκαλούν αναστρέψιμη επινεφριδική ανεπάρκεια που απαιτεί παρακολούθηση και θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή. Τα συμπτώματα της επινεφριδικής ανεπάρκειας μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό, απώλεια όρεξης, κόπωση, αδυναμία, ζάλη, ή χαμηλή πίεση αίματος.

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ενώ λαμβάνετε Χ:

- **Αδυναμία, κόπωση, έλλειψη όρεξης, ναυτία, εμετό ή χαμηλή πίεση αίματος. Αυτό μπορεί να είναι σύμπτωμα μιας χαμηλής παραγωγής της ορμόνης κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και ίσως χρειαστεί να λάβετε συμπληρώματα ορμόνης.**

### 3. Μειωμένα επίπεδα γεννητικών ορμονών

#### **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

Παράγραφος 4,4

#### **Μειωμένα επίπεδα γεννητικών ορμονών και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης**

**Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών αναλγητικών ενδέχεται να σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα γεννητικών ορμονών και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένη λίμπιντο, ανικανότητα ή αμηνόρροια.**

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να προκαλεί μείωση των επιπέδων των γεννητικών ορμονών και αύξηση των επιπέδων της ορμόνης προλακτίνης. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως μειωμένη λίμπιντο, ανικανότητα ή απουσία εμμήνου ρύσεως (αμηνόρροια).

### 4. Αλληλεπιδράσεις με σεροτονινεργικά φάρμακα

#### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Παράγραφος 4.5

### **Σεροτονινεργικά φάρμακα:**

Σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί με την ταυτόχρονη χορήγηση μεθαδόνης με πεθιδίνη, με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και με παράγοντες σεροτονίνης, όπως είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νορεπινεφρίνης (SNRI) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs). Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης ενδέχεται να περιλαμβάνουν μεταβολές της νοητικής κατάστασης, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, νευρομυϊκές ανωμαλίες, ή/και γαστρεντερικά συμπτώματα.

### **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

Παράγραφος 2 - Άλλα φάρμακα και μεθαδόνη

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται εάν χρησιμοποιείτε μεθαδόνη ταυτόχρονα με αντικαταθλιπτικά (όπως για παράδειγμα κιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, βενλαφαξίνη, αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νορτριπτυλίνη). Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως:

- μεταβολές της νοητικής κατάστασης (π.χ. ταραχή, παραισθήσεις, κώμα)
- ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, πυρετό
- υπερβολή των αντανακλαστικών, μείωση του συντονισμού, μυϊκή δυσκαμψία
- γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, εμετός, διάρροια)

### 5. Υπογλυκαιμία

#### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

##### Παράγραφος 4.4

#### **Υπογλυκαιμία**

Υπογλυκαιμία έχει παρατηρηθεί στο πλαίσιο υπερδοσολογίας ή κλιμάκωσης της δοσολογίας της μεθαδόνης. Ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων σακχάρου στο αίμα συνιστάται κατά την κλιμάκωση της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.8 και παράγραφο 4.9)

##### Παράγραφος 4.8

#### Μεταβολισμός και διατροφικές διαταραχές SOC

#### **Υπογλυκαιμία (συχνότητα μη γνωστή).**

##### Παράγραφος 4.9

**Υπογλυκαιμία έχει αναφερθεί.**

### **Φύλλο οδηγιών Χρήσης**

Κεφάλαιο 3 - Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση X από την κανονική

Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα

Κεφάλαιο 4 - Πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες

**Συχνότητα μη γνωστή: Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα**



### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαρτίου 2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	14 Μαΐου 2020