

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Po uwzględnieniu raportu oceny Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC) w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczącego okresowego(-ych) raportu(-ów) o bezpieczeństwie dla stosowania metadonu uzyskano następujące wnioski:

Toksyczność opioidów u dzieci narażonych przez mleko matki

Opublikowana literatura opisuje przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u niemowląt narażonych na działanie metadonu przez mleko matki. Ogólna liczba zgłoszonych przypadków toksyczności, a w szczególności przypadków śmiertelnych u niemowląt karmionych piersią, pozostaje niezwykle niska, a ustalenie przyczynowości jest bardzo trudne ze względu na szereg innych czynników zakłócających lub predysponujących. Przedstawione przypadki uznaje się za niewystarczające do uzasadnienia jakichkolwiek aktualizacji informacji o produkcie w tym zakresie. Niemniej zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka dla matek w odniesieniu do monitorowania zdarzeń niepożądanych u niemowląt karmionych piersią nie występują rutynowo w informacjach o produkcie, a tylko niektóre produkty podkreślają potrzebę obserwowania objawów sedacji u niemowląt. Pomimo ograniczeń dostępnych danych uznaje się za uzasadnione aktualizowanie informacji na temat stosowania produktu w okresie laktacji, aby zapewnić matkom karmiącym piersią spójne wytyczne dotyczące potrzeby ścisłego monitorowania niemowląt.

Interakcja z lekami serotonergicznymi

Odnotowano również zwiększoną liczbę publikacji opisujących zespół serotoninowy u pacjentów przyjmujących metadon i nie można wykluczyć roli metadonu w tych przypadkach. Ponadto syntetyczne opioidy piperydynowe, takie jak metadon, są słabymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, co może skutkować zwiększeniem jej stężenia. Na podstawie tych danych proponuje się aktualizację punktu 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego (i odpowiedniego punktu Ulotki dla pacjenta).

Niewydolność nadnerczy

W literaturze medycznej opisano szereg prawdopodobnych mechanizmów indukowanej metadonem niewydolności nadnerczy, które potwierdzają, że podawanie opioidów może powodować interakcje ze szlakami podwzgórzowo-przysadkowymi i wiązać się ze zmniejszoną odpowiedzią receptorów glikokortykosteroidowych na ostrą aktywację osi podwzgórze-przysadka. Uwalnianie kortyzolu przez ACTH było znacznie mniejsze u pacjentów przewlekłe używających metadonu, co sugeruje, że przewlekłe stosowanie opioidów może wyczerpać układ ACTH/beta endorfiny, powodując wtórny hipoadrenalizm. Zaleca się aktualizację punktu 4.4 wszystkich Charakterystyk Produktu Leczniczego i odpowiednie aktualizacje Ulotki dla pacjenta z ostrzeżeniem, że opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykosteroidowej.

Obniżony poziom hormonów płciowych

Z danych wynika, że większość opioidów po dłuższym stosowaniu jest w stanie wywołać hipogonadyzm z objawami dysfunkcji seksualnej lub bez. Wśród objawów można wymienić zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji i brak miesiączki, które opisano w punkcie 4.8 większości ocenianych Charakterystyk Produktu Leczniczego. Wiarygodny mechanizm działania, już wymienione określenia preferowane i odpowiednie publikacje stanowią wystarczające uzasadnienie, aby zalecić aktualizację punktu 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego produktów zawierających metadon oraz wprowadzić odpowiednie aktualizacje do Ulotki dla pacjenta.

Hipoglikemia

W trakcie okresu sprawozdawczego opublikowano szereg prac podkreślających poważne przypadki hipoglikemii w kontekście przedawkowania metadonu lub zwiększenia dawki, przy czym niektóre z nich wskazują na silny związek między narażeniem na metadon a hipoglikemią. Wyrażna krzywa zależności dawka-odpowiedź jest oczywista i podobne efekty nie zostały zaobserwowane w przypadku innych opioidów. W związku z tym zaleca się zaktualizowanie punktów 4.4, 4.8 i 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz odpowiednią aktualizację Ulotki dla pacjenta z uwzględnieniem preferowanego określenia hipoglikemii.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Uzasadnienia zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących metadonu CMDh wyraża opinię, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego metadon pozostaje bez zmian, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające metadon są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

1. Toksyczność opioidów u dzieci narażonych przez mleko matki

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.6 Laktacja

Metadon jest wydzielany w mleku matki w małych ilościach. Podczas podejmowania decyzji o zaleceniu karmienia piersią należy wziąć pod uwagę kliniczną poradę specjalistyczną i rozważyć, czy kobieta otrzymuje stałą dawkę podtrzymującą metadonu i czy nadal stosuje nielegalne substancje. Jeśli rozważa się karmienie piersią, dawka metadonu powinna być jak najmniejsza. Lekarze przepisujący leki powinni doradzać kobietom karmiącym piersią, aby monitorowały niemowlę w celu zauważenia występowania sedacji i trudności w oddychaniu oraz aby w razie ich wystąpienia zwracały się o natychmiastową pomoc lekarską. Chociaż ilość metadonu wydzielanego w mleku matki nie jest wystarczająca do pełnego stłumienia objawów odstawiennych u niemowląt karmionych piersią, może ona osłabić nasilenie zespołu abstynencji noworodków. Jeżeli konieczne jest przerwanie karmienia piersią, należy to robić stopniowo, ponieważ nagłe odstawienie od piersi może nasilić objawy odstawienne u niemowlęcia.

Ulotka dla pacjenta:

Punkt 2

Ciąża i karmienie piersią

Należy skonsultować się ze swoim lekarzem, jeśli kobieta karmi piersią lub rozważa karmienie piersią podczas przyjmowania metadonu, ponieważ lek może wpływać na dziecko. Należy obserwować karmione piersią dziecko w celu wykrycia nieprawidłowych objawów, takich jak zwiększona senność (większa niż zwykle), trudności z oddychaniem lub wiotkość. Jeśli zostanie zauważony którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast zawiadomić lekarza.

2. Niewydolność nadnerczy

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykosteroidowej. Objawy niewydolności

nadnerczy mogą obejmować nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów podczas stosowania leku X należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

- **Osłabienie, zmęczenie, brak apetytu, mdłości, wymioty lub niskie ciśnienie krwi. Objawy te mogą oznaczać, że nadnercza wytwarzają zbyt mało kortyzolu i może być konieczne uzupełnienie hormonu.**

3. Obniżony poziom hormonów płciowych

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Obniżony poziom hormonów płciowych i podwyższony poziom prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się z obniżeniem poziomu hormonów płciowych i podwyższeniem poziomu prolaktyny. Wśród objawów można wymienić zmniejszenie libido, impotencję lub brak miesiączki.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Długotrwałe stosowanie może powodować obniżenie poziomu hormonów płciowych i zwiększenie poziomu prolaktyny. W przypadku wystąpienia objawów takich jak małe libido, impotencja lub brak miesiączki należy skontaktować się z lekarzem.

4. Interakcja z lekami serotonergicznymi

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5

Leki serotonergiczne

Zespół serotonergiczny może wystąpić podczas jednoczesnego podawania metadonu z inhibitorami petydyny, monoaminooksydazy (MAO) i czynników uwalniających serotoninę, takich jak selektywny inhibitor wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitor wychwytu noradrenaliny (SNRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA). Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego, nieprawidłowości nerwowo-mięśniowe i (lub) zaburzenia przewodu pokarmowego.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 – Inne leki a metadon

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania metadonu i leków przeciwdepresyjnych (takich jak citalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, amitryptylina, klomipramina, imipramina, nortryptylina). W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy skontaktować się z lekarzem:

- **zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, halucynacje, śpiączka)**
- **przyspieszone tętno, niestabilne ciśnienie krwi, gorączka**
- **nadmiernie wyrażone odruchy, zaburzenia koordynacji, sztywność mięśni**
- **zaburzenia przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka)**

5. Hipoglikemia

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Hipoglikemia

Hipoglikemię zaobserwowano w kontekście przedawkowania metadonu lub zwiększenia dawki. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia cukru we krwi podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.8 i punkt 4.9)

Punkt 4.8

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipoglikemia (częstość nieznana).

Punkt 4.9

Zgłoszono przypadki hipoglikemii.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 3 – Przyjęcie większej dawki X niż należy

może skutkować **niskim poziomem cukru we krwi**

Punkt 4 – Możliwe zdarzenia niepożądane

Częstość nieznana: niski poziom cukru we krwi

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

| | |
|---|-----------------------------------|
| Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh: | Posiedzenie CMDh, styczeń 2020 r. |
| Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym: | 15. marca 2020 r. |
| Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny): | 14. maja 2020 r. |