

## **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:

### **Toksičnost opioida u dojenčadi izložene putem majčinog mlijeka**

Na temelju preporuke PRAC-a objavljene u ožujku 2019., zatražilo se od inovativnog proizvođača levometadona i metadona da provedu kritičku analizu o riziku za dojenčad izloženu putem majčinog mlijeka. Ne može se pronaći dovoljno dokaza o nuspojavama u dojenčadi koja je izložena levometadonu putem majčinog mlijeka na temelju tri slučaja povezana s levometadonom. Naprotiv, dokazi proizlaze iz objavljenih slučajeva u literaturi koja se odnosi na metadon.

Međutim, kao što je istaknuto u paralelnoj ocjeni za PSUSA/00002004/201905, objavljeni podaci sadrže slučajeve ozbiljnih štetnih događaja prijavljenih u dojenčadi koja je izložena metadonu putem majčinog mlijeka. Sveukupan broj prijavljenih slučajeva toksičnosti, a posebno onih sa smrtnim ishodom u dojenčadi na majčinom mlijeku ostaje iznimno nizak te je uspostavljanje uzročne povezanosti izuzetno izazovno zbog drugih zbunjujućih faktora ili predispozicijskih faktora. Prikazani slučajevi smatraju se nedovoljnima za ažuriranje informacija o lijeku. Ipak, savjet za majke o smanjenju rizika vezan za praćenje nuspojava u dojenčadi na majčinom mlijeku nije standardno prisutan u informacijama o lijeku, a samo je kod nekih lijekova naglašena potreba za praćenjem sedacije. Unatoč ograničenosti dostupnih podataka smatra se da je razborito ažurirati informacije o lijeku za metadon (racemična smjesa levometadona i dekstrometadona) o primjeni tijekom dojenja.

Budući da se pokazalo da se levometadon može izlučiti u majčino mlijeko, preporuča se dopuna informacija o lijeku za levometadon.

### **Interakcija sa serotonergičkim lijekovima**

Tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno PSUR-om, Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) je objavila sigurnosno priopćenje koje se odnosi na serotoninski sindrom za cijelu skupinu opioida protiv bolova. Nekoliko nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ažuriralo je informacije o lijeku na temelju priopćenja FDA-e. Slučajevi metadona i serotoninskog sindroma uočeni su u EVDAS-u i u svima je bila prijavljena istodobna primjena lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi (TCA) ili nedozvoljene tvari. Zabilježen je i veći broj objavljenih literature koja opisuje serotoninski sindrom u osoba koje primjenjuju metadon i ne može se isključiti uloga metadona u tim slučajevima. Pored toga, sintetski opioidi piperidina (kao npr. metadon) su slabi inhibitori ponovne pohrane serotonina što može dovesti do povećanja razine serotonina. Na temelju tih podataka, PRAC se složio da je, budući da je metadon racemična smjesa levometadona i dekstrometadona, preporučljivo ažuriranje dijela 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za levometadon.

### **Adrenalna insuficijencija**

Tijekom razdoblja obuhvaćenog PSUR-om, FDA je objavila sigurnosno priopćenje o adrenalnoj insuficijenciji za cijelu skupinu opioida protiv bolova. Nekoliko je nositelja odobrenja za stavljanje metadona u promet ažuriralo svoje informacije o lijeku na temelju priopćenja FDA-a. Većina SmPC-a sadrži upozorenje za rizik od pogoršanja adrenalne insuficijencije u osoba s postojećom adrenokortikalnom insuficijencijom. U EVDAS-u postoji 8 slučajeva (2 spontana i 6 iz literature) koji ističu adrenalnu insuficijenciju povezanu s primjenom metadona.

Dokazi iz sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju i objavljene literature su ograničeni, ali je nekoliko uvjerljivih mehanizama za adrenalnu insuficijenciju uzrokovanu metadonom objavljeno u medicinskoj literaturi koji podupiru tezu da primjena opioida može imati interakcije s putevima hipotalamusa i hipofize te biti povezana sa smanjenim glukokortikoidnim odgovorom na akutnu

aktivaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Otpuštanje kortizola posredovano ACTH-om bilo je značajno niže kod osoba koje kronično primjenjuju metadon što ukazuje na to da kronična primjena opijata može iscrpiti ACTH/betaendorfin sustav stvarajući tako sekundarni hipoadrenalizam; 5 ovisnih bolesnika liječenih metadonom pokazalo je smanjenje oslobađanja kortizola nakon ACTH. Slično pristupu primjenjenom za morfin, te zbog ozbiljnosti potencijalnog rizika, PRAC se složio da su ažuriranja dijela 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka (i upute o lijeku) za levometadon preporučena budući da je metadon racemična smjesa levometadona i dekstrometadona, kako bi se uvrstilo upozorenje da opioidni analgetici mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje te zamjensku terapiju glukokortikoidima.

### **Smanjena razina spolnih hormona**

Tijekom razdoblja obuhvaćenog PSUR-om, FDA je objavila sigurnosno priopćenje zbog smanjene razine spolnih hormona za cijelu skupinu opioida protiv bolova. Nekoliko je nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ažuriralo svoje informacije o lijeku zbog priopćenja FDA-e. I endogeni i egzogeni opioidi mogu se vezati za opioidne receptore primarno u hipotalamusu, a moguće i u hipofizi i u spolnim žlijezdama, kako bi utjecali na funkciju spolnih žlijezda. Podaci ukazuju na to da većina opioida, kada se primjenjuje dugoročno, može izazvati hipogonadizam sa ili bez simptoma seksualne disfunkcije. Podatke iz spontanijih prijava teže je interpretirati s obzirom na način prijavljivanja i očekivane zbunjujuće čimbenike. Uobičajene manifestacije uključuju nizak libido, erektilnu disfunkciju i amenoreju te su navedeni u dijelu 4.8 najpregledanijih sažetaka opisa svojstava lijeka. Uvjerljivi mehanizam djelovanja, već navedeni preporučeni pojmovi i relevantne objave iz literature pružaju dovoljno opravdanja za preporuku ažuriranja dijela 4.4 sažetka opisa svojstava lijekova koji sadrže metadon. Stoga je PRAC također preporučio ažuriranje za levometadon.

### **Hipoglikemija**

Objavljeno je nekoliko znanstvenih članaka tijekom izvještajnog razdoblja koji naglašavaju ozbiljne slučajeve hipoglikemije u kontekstu predoziranja metadonom ili pojačavanja doze, a neki pokazuju usku povezanost između izloženosti metadonu i smanjenja razine glukoze u krvi te značajno povećanom stopom hipoglikemije. Čini se da je učinak usporediv za intravensku (i.v.) primjenu metadona kao i za primjenu kroz usta. Krivulja doza-odgovor je jasna, a slični učinci nisu viđeni kod drugih opioida što ukazuje na to da ovaj učinak može biti specifičan za metadon. Relativno dugo vrijeme poluvijeka eliminacije metadona u usporedbi s drugim opioidima može ukazivati na mehanizam povezan sa svojim stalnim učinkom na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN), iako je potrebno dodatno ispitivanje. S obzirom na veliki broj objava tijekom izvještajnog razdoblja, a sve naglašavaju ozbiljne slučajeve hipoglikemije u kontekstu predoziranja metadonom ili pojačavanja doze, preporuča se ažurirati dijelove 4.4, 4.8 i 4.9 sažetka opisa svojstava lijeka (te odgovarajuće dijelove upute o lijeku) sa preporučenim pojmom hipoglikemija. Nadalje, PRAC također preporuča ažuriranje i za levometadon.

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 ~~preertan~~)

### **1. Toksičnost opioda u dojenčadi izložene putem majčinog mlijeka**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

Dio 4.6 Dojenje

**Levometadon se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama.**

**Odluku o preporuci dojenja potrebno je donijeti na temelju savjeta kliničkog specijalista te je potrebno razmotriti je li žena na stabilnoj dozi održavanja levometadonom i istovremenoj primjeni nedozvoljenih tvari. Ako se razmatra dojenje, doza levometadona treba biti najmanja moguća. Liječnici koji propisuju lijek trebaju savjetovati dojilje da prate dojenče zbog moguće sedacije i otežanog disanja te u tom slučaju odmah zatraže medicinsku pomoć. Iako količina levometadona koja se izlučuje u majčino mlijeko nije dovoljna za potpuno suzbijanje simptoma ustezanja u dojenčadi na majčinom mlijeku, ona može smanjiti težinu neonatalnog apstinencijskog sindroma. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno budući da nagli prekid može povećati simptome ustezanja u dojenčadi.**

#### **Uputa o lijeku:**

Dio 2.

Trudnoća i dojenje

**Obratite se svom liječniku ako dojite ili razmišljate o dojenju dok <uzimate> <se liječite> levometadon(om) budući da levometadon može utjecati na Vaše dijete. Pratite Vaše dijete radi neuobičajenih znakova i simptoma kao što su povećana omamljenost (više nego uobičajeno), otežano disanje ili mlitavost udova. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.**

### **2. Adrenalna insuficijencija**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

Dio 4.4

#### **Adrenalna insuficijencija**

**Opioidi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.**

#### **Uputa o lijeku**

Dio 2. Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite neku od sljedećih nuspojava dok uzimate lijek X:

**- Slabost, umor, gubitak apetita, mučnina, povraćanje ili niski krvni tlak. Ovo može biti simptom da nadbubrežne žlijezde luče premalo hormona kortizola, te ćete stoga možda trebati uzimati nadomjestak hormona.**

### **3. Smanjena razina spolnih hormona**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

Dio 4.4

#### **Smanjena razina spolnih hormona i povećana razina prolaktina**

**Dugotrajna primjena opioida može biti povezana sa smanjenim razinama spolnih hormona i povećanom razinom prolaktina. Simptomi uključuju nizak libido, impotenciju ili amenoreju.**

## Uputa o lijeku

Dio 2. Upozorenja i mjere opreza

**Dugotrajna primjena opioida može uzrokovati smanjene razine spolnih hormona i povećane razine hormona prolaktina. Obratite se svom liječniku ako primijetite simptome kao što su nizak libido, impotencija ili izostanak mjesečnice (amenoreja).**

## 4. Interakcija sa serotonergičkim lijekovima

### Sažetak opisa svojstava lijeka

#### Dio 4.5

#### **Serotonergički lijekovi:**

Serotoninski sindrom može se javiti kod istodobne primjene metadona (racemična smjesa levometadona i dekstrometadona) s petidinom, inhibitorima monoaminoooksidaze te lijekovima koji djeluju na serotonin kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

## Uputa o lijeku

Dio 2. – Drugi lijekovi i levometadon

**Rizik od nuspojava se povećava ako levometadon primjenjujete istodobno s antidepresivima (kao što su citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, amitriptilin, klomipramin, imipramin, nortriptilin).**

**Obratite se svom liječniku ako primijetite simptome kao što su:**

- Promjene mentalnog stanja (npr. uznemirenost, halucinacije, koma)
- Ubrzani otkucaji srca, nestabilan krvni tlak, vrućica
- Pretjerani refleksi, poremećaj koordinacije, ukočenost mišića
- Gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proljev)

## 5. Hipoglikemija

### Sažetak opisa svojstava lijeka

#### Dio 4.4

#### **Hipoglikemija**

**Hipoglikemija je zapažena kod predoziranja metadonom (racemičnom smjesom levometadona i dekstrometadona) ili povećanja doze. Preporučuje se redovito praćenje razine šećera u krvi tijekom povećanja doze (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9)**

#### Dio 4.8

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

#### **Hipoglikemija (nepoznata učestalost)**

#### Dio 4.9

**Prijavljena je hipoglikemija.**

## **Uputa o lijeku**

Dio 3. – Ako uzmete više levometadona nego što ste trebali

Može doći do **niske razine šećera u krvi.**

Dio 4. – Moguće nuspojave

**Nepoznata učestalost: niska razina šećera u krvi**



**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. ožujka 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	14. svibnja 2020.