

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ről (PSUR) a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) által készített jelentés figyelembevételével a tudományos következtetések a következők:

Anyatej általi opioid toxicitás csecsemőknél

A közzétett irodalom olyan súlyos mellékhatásokról számol be, ahol csecsemők metadonnak voltak kitéve az anyatejen keresztül. A szoptatott csecsemők esetében jelentett toxicitási és különösen a halálos esetek száma továbbra is rendkívül alacsony, és az ok-okozati összefüggés megállapítása számos más zavaró vagy hajlamosító tényező miatt óriási kihívást jelent. A bemutatott esetek nem tekinthetők elegendőnek a kísérőiratok e tekintetben történő bármilyen frissítéséhez. Mindazonáltal az anyáknak szóló, a szoptatott csecsemőknél fellépő nemkívánatos események megfigyelésével kapcsolatos kockázatok minimalizálására vonatkozó javaslat nem található meg rutinszerűen a kísérőiratokban, csak néhány termék hangsúlyozza a szedációra való figyelés szükségességét. A rendelkezésre álló adatok korlátozottsága ellenére ésszerű lenne a kísérőiratok szoptatásra vonatkozó részének frissítése, hogy következetes útmutatást nyújtsanak a szoptató anyáknak a szoros megfigyelés szükségességéről a szoptatás ideje alatt.

Szerotonerg szerekkel való kölcsönhatás

A közzétett szakirodalomban egyre nő a metadonhasználók szerotonin szindrómáját leíró esetek száma, ahol nem zárható ki a metadon szerepe. Továbbá, a szintetikus piperidin-opioidok, például a metadon gyenge szerotoninvisszavétel-gátlók, ami a szerotoninszintek emelkedéséhez vezethet. Ezen adatok alapján javasolt az alkalmazási előírás 4.5 szakaszának (és a betegtájékoztató megfelelő szakaszának) frissítése.

Mellékvese-elégtelenség

A metadon indukálta mellékvesekéreg-elégtelenség számos valószínű mechanizmusát közzétették az orvosi szakirodalomban annak alátámasztására, hogy az opioidok beadása kölcsönhatásba léphet a hipotalamusz-hipofízis jelúttal, és csökkent glükokortikoid válaszhoz vezethet a HPA tengely akut aktiválásakor. Az ACTH-mediált kortizolfelszabadulás szignifikánsan alacsonyabb volt a tartósan metadont használókban, ami arra utal, hogy az opiátok tartós használata kimerítheti az ACTH/béta-endorfin rendszert, ezáltal szekunder hypoaldosteronismust idézhet elő. Javasolt az alkalmazási előírás 4.4 pontjának és a betegtájékoztató megfelelő szakaszának kiegészítése egy figyelmeztetéssel, hogy az opioid fájdalomcsillapítók ellenőrzést és glükokortikoidpótló kezelést igénylő reverzibilis mellékvesekéreg-elégtelenséget okozhatnak.

Nemi hormonok csökkent szintje

Az adatok azt sugallják, hogy a legtöbb opioid, ha hosszabb ideig alkalmazzák, képes hypogonadismust kiváltani a szexuális diszfunkció tüneteivel vagy azok nélkül. A leggyakoribb megnyilvánulások a csökkent libidó, az erectilis diszfunkció és az amenorrhea, amelyeket a legtöbb alkalmazási előírás 4.8 pontja tartalmaz. A valószínű hatásmechanizmus, a már felsorolt preferált kifejezések és a vonatkozó irodalmi publikációk elegendő indoklást nyújtanak a metadon-tartalmú készítmények alkalmazási előírása 4.4 pontjának és a betegtájékoztató megfelelő pontjának frissítéséhez.

Hypoglikæmia

A jelentési időszak alatt számos publikáció jelent meg, kiemelve a metadon-túladagolás vagy a dózis emelése kapcsán bekövetkezett súlyos hypoglikæmia-eseteket, amelyek közül néhány szoros összefüggést mutatott a metadon-expozíció és a hypoglikæmia között. A dózis-válasz

görbe egyértelmű, és más opioidok esetében hasonló hatásokat nem észleltek. Ezért javasolt az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 4.9 pontjainak, valamint a betegtájékoztató megfelelő szakaszainak frissítése a hypoglikæmia preferált kifejezéssel.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek megváltoztatásának indokai

A metadonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a metadont tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat aránya nem változik a termékadatokban javasolt változtatások függvényében.

A CMDh álláspontja, hogy az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó termékek forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) módosítani kell. Mivel a további metadont tartalmazó gyógyszerek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, vagy azokra az EU-ban jövőbeli engedélyezési eljárások vonatkoznak, a CMDh azt ajánlja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai vegyék figyelembe a CMDh ezen álláspontját.

II. melléklet

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak
módosításai**

A szisztematikusan felszívódó metadon hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények termékinformációinak következő változtatásai javasoltak (új szöveg aláhúzva és félkövér betűvel, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

1. Anyatej általi opioid toxicitás csecsemőknél

Alkalmazási előírások

4.6 szakasz Szoptatás

A metadon kismértékben kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatás ajánlására vonatkozó döntés során figyelembe kell venni a szakorvos tanácsát, és mérlegelni kell, hogy a nő állandó fenntartó adagban kapja-e a metadont, valamint hogy továbbra is használ-e tiltott anyagokat. Ha a szoptatás mellett döntenek, a metadon adagjának a lehető legalacsonyabbnak kell lennie. A készítményt rendelő orvosnak javasolnia kell a szoptató nőknek, hogy figyeljék a csecsemőt a szedáció és a légzési nehézségek szempontjából, és ha ezek bármelyike bekövetkezik, azonnal forduljanak orvoshoz. Bár az anyatejbe kiválasztódó metadon mennyisége nem elegendő a szoptatott csecsemőnél jelentkező megvonási tünetek teljes elnyomásához, ugyanakkor enyhítheti az újszülöttkori absztinencia szindróma súlyosságát. Ha a szoptatás felfüggesztésére van szükség, akkor azt fokozatosan kell megtenni, mivel a hirtelen elválasztás fokozhatja az elvonási tüneteket a csecsemőknél.

Betegtájékoztató:

2. szakasz

Terhesség és szoptatás

Ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez a metadon szedése közben, beszéljen kezelőorvosával, mert ez hatással lehet gyermekére. Figyelje gyermekénél a kóros jeleket és tüneteket, azaz a fokozott (szokásosnál nagyobb mértékű) aluszékonyságot, légzési nehézséget vagy a petyhüdtséget. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha gyermekénél a felsorolt tünetek bármelyikét tapasztalja.

2. Mellékvesekéreg-elégtelenség

Alkalmazási előírás

4.4. szakasz

Mellékvesekéreg-elégtelenség

Az opioidok monitorozást és glükokortikoidpótló-kezelését igénylő, reverzibilis mellékvesekéreg-elégtelenséget okozhatnak. A mellékvesekéreg-elégtelenség tünetei a

következők lehetnek: hányinger, hányás, étvágycsökkenés, fáradtság, gyengeség, szédülés, alacsony vérnyomás.

Betegtájékoztató

2. szakasz - Figyelmeztetések és óvintézkedések

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő tünetek bármelyikét észleli X szedése során:

- **Gyengeség, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás.** Ezek annak tünetei lehetnek, hogy a mellékvesék túl kevés kortizol nevű hormont termelnek, és lehet, hogy Önnek hormonpótló gyógyszert kell szednie.

3. Nemi hormonok csökkent szintje

Alkalmazási előírások

4.4. szakasz

Csökkent nemihormon-szint és emelkedett prolaktinszint

Az opioid fájdalomcsillapítók hosszú távú alkalmazása csökkent nemihormon-szinttel és megnövekedett prolaktinszinttel járhat. A tünetek között szerepel a csökkent libidó, az impotencia vagy az amenorrhea.

Betegtájékoztató

2. szakasz - Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az opioid fájdalomcsillapítók hosszú távú alkalmazása a nemi hormonok termelődésének csökkenésével és a prolaktin nevű hormon koncentrációjának növekedésével járhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha a nemi vágy csökkenését vagy impotenciát tapasztal, illetve tartósan elmarad a menstruációja (amenorrhea).

4. Szerotonerg szerekkel való kölcsönhatás

Alkalmazási előírások

4.5. szakasz

Szerotonerg gyógyszerek:

A petidin, a monoamino-oxidáz- (MAO-) inhibitorok és a szerotoninra ható szerek, mint pl. a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI), a szerotonin-norepinefrin visszavétel gátlók (SNRI) vagy a triciklusos antidepresszánsok (TCA) metadonnal történő együttes

alkalmazásakor szerototnin szindróma jelentkezhet. A szerotonin szindróma tünete lehet a mentális állapot változása, a vegetatív instabilitás, a neuromuszkuláris rendellenességek és/vagy emésztőrendszeri tünetek.

.

Betegtájékoztató

2. szakasz - Egyéb gyógyszerek és metadon

A mellékhatások kockázata növekszik, ha a metadont depresszió elleni gyógyszerekkel (pl. citaloprámmal, duloxetinnel, eszscitaloprámmal, fluoxetinnel, fluvoxaminnal, paroxetinnel, szertralinnal, venlafloxinnal, amitriptilinnel, klomipraminnal, imipraminnal, nortriptilinnel) együtt szedi. Keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- a tudatállapot megváltozása (pl. nyugtalanság, hallucinációk, kóma)
- gyors szívverés, ingadozó vérnyomás, láz
- fokozott reflexek, károsodott mozgáskoordináció, izommerevség
- Emésztőrendszeri tünetek (például hányinger, hányás, hasmenés)

5. Hypoglikæmia

Alkalmazási előírások

4.4. szakasz

Hypoglikæmia

Hypoglikæmiát figyeltek meg a metadon-túladagolás vagy a dózis emelése kapcsán. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése javasolt a dózis növelése során (lásd 4.8 és 4.9 pont).

4.8 szakasz

Anyagcsere és táplálkozási rendellenességek ellátási normái

Hypoglikæmia (gyakorisága nem ismert).

4.9 szakasz

Hypoglikæmiát jelentettek.

Betegtájékoztató

3. szakasz - Ha Ön az előírtnál több [gyógyszer neve] vesz be

Alacsony vércukorszinthez vezethet.

4. szakasz - Lehetséges mellékhatások

Gyakoriság nem ismert: alacsony vércukorszint

<III.> melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ezen álláspont végrehajtásának ütemterve

CMDh álláspontjának elfogadása:	2020 januári CMDh ülés
Az álláspont mellékleteinek fordításának átadása az illetékes nemzeti hatóságoknak:	2020 március 15.
Az álláspont teljesítése a tagállamokban (a módosítást benyújtja a forgalomba hozatali engedély jogosultja):	2020 május 14.