

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal methadone, il-konkluzjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Tossiċità tal-opjojdi fi trabi esposti permezz tal-ħalib tas-sider

Il-letteratura ppubblikata fiha każijiet ta' avvenimenti avversi serji rrapportati fi trabi esposti għall-methadone permezz tal-ħalib tas-sider. L-għadd ġenerali ta' każijiet ta' tossiċità rrapportati u fatalitajiet speċifikament fi trabi li qed jitreddgħu jibqa' estremament baxx u l-kawżalità stabbilita hija sfida kbira minħabba numru ta' fatturi oħra li jhawdu jew li ikunu diġa preżenti fil-pazjent. Il-każijiet ippreżentati huma kkunsidrati insuffiċjenti biex jappoġġjaw kwalunkwe aġġornament għall-informazzjoni dwar il-prodott f'dan ir-rigward. Madankollu, pariri li jimminimizzaw ir-riskju għal ommijiet f'dak li għandu x'jaqsam ma' monitoraġġ għal avvenimenti avversi fit-trabi li qed jitreddgħu mhuwiex regolament preżenti fl-informazzjoni tal-prodott, għalkemm ftit huma il-prodotti li jenfasizzaw il-ħtieġa li jiġu mmonitorjati għas-sedazzjoni. Minkejja l-limitazzjonijiet tad-dejta disponibbli, huwa kkunsidrat prudenti li tiġi aġġornata l-informazzjoni tal-prodott dwar l-użu waqt it-treddiġh biex tipprovdi ommijiet li qed iredgħu gwida konsistenti dwar il-ħtieġa għal monitoraġġ mill-qrib waqt li qed iredgħu trabi.

Interazzjoni ma' mediċini serotonerġeniċi

Gie wkoll innutat zieda fil-letteratura ppubblikata li tiddeskrivi s-sindromu ta' serotonin f'utenti ta' methadone u r-rwol ta' methadone f'dawn il-każijiet ma jistax jiġi eskluż. Barra minn hekk, l-opjojdi sintetiċi tal-piperidine bħal methadone huma inibituri dgħajfa tar-rkupru tas-serotonin (*serotonin reuptake inhibitors*) li jistgħu jwasslu għal zieda fil-livelli tas-serotonin. Fuq bażi ta' din id-dejta huwa suġġerit li jsiru aġġornamenti fit-sezzjoni 4.5 tal-SmPC (u s-sezzjoni korrispondenti tal-PL).

Insuffiċjenza Adrenali

Numru ta' mekkaniżmi plawsibbli għal insuffiċjenza adrenali kkawżata mill-methadone ġew ippubblikati fil-letteratura medika biex jappoġġjaw il-fatt li l-amministrazzjoni tal-opjojdi tista' tinteraġixxi ma' mogħdijiet ipotalamiċi-pitwitarji u tkun assoċjata ma' rispons tal-glukokortikoid imnaqqas għal attivazzjoni akuta tal-assi HPA. Ir-rilaxx ta' cortisol medjat minn ACTH kien sinifikament aktar baxx f'utenti kroniċi ta' methadone, li jissuġġerixxi li l-użu kroniku tal-opjat jista' jnaqqas is-sistema ACTH/betaendorphin, u b' hekk jipproduċi ipoadrenalizmu sekondarju. Huwa rrakkomandat li taġġorna s-sezzjoni 4.4 tal-SmPCs kollha u l-aġġornamenti korrispondenti għall-PL bit-twissija li l-analġeżiċi opjojdi jistgħu jikkawżaw insuffiċjenza adrenali reversibbli li teħtieġ monitoraġġ u terapija ta' sostituzzjoni tal-glukokortikoid.

Tnaqqis fl-Ormoni tas-Sess

Id-dejta tissuġġerixxi li l-biċċa l-kbira tal-opjojdi, meta jintużaw għal żmien twil, huma kapaċi li jikkawżaw ipogonadiżmu bi jew mingħajr sintomi ta' disfunzjoni sesswali. Manifestazzjonijiet komuni jinkludu libido baxx, disfunzjoni erettili u amenorreja li huma nklużi fis-sezzjoni 4.8 tal-iktar SmPCs riveduti. Il-mekkanizmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PTs diġà elenkati u pubblikazzjonijiet ta' letteratura rilevanti jipprovdu ġustifikazzjoni suffiċjenti biex jirrakkomandaw aġġornament għat-sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' methadone li jkun fih prodotti u aġġornamenti korrispondenti għall-PL.

Ipoglicemija

Numru ta' pubblikazzjonijiet ġew ippubblikati matul l-intervall ta' rappurtaġġ li jenfasizzaw każijiet serji ta' ipoglicemija fil-kuntest ta' doża eċċessiva ta' methadone jew eskalazzjoni tad-doża b'uħud li juru assoċjazzjoni qawwija bejn esponiment għal methadone u ipoglicemija. Kurva ċara tar-rispons tad-

doża hija evidenti u effetti simili ma dehrux għal opjojdi oħra. Għalhekk huwa rrakkomandat li s-sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 4.9 tas-SmPC jiġu aġġornati u aġġornamenti korrispondenti għall-PL bl-ipoglicemija PT.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal methadone is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom methadone huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati.. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom methadone huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Il-bidliet li ġejjin fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva methadone li huma assorbiti sistemikament huma rrakkomandati (test ġdid **sottolinjati u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~):

1. Tossicità tal-opjoidi fi trabi esposti permezz tal-ħalib tas-sider

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.6 Treddieġh

Il-methadone jitneħħa fil-ħalib tas-sider f'livelli baxxi. Id-deċiżjoni li tirrakkomanda li tredda' għandha tiegħu tagħti kunsiderazzjoni parir speċjalizzat kliniku u għandha tingħata konsiderazzjoni jekk il-mara għandhiex doża ta' manteniment stabbli ta' methadone u kwalunkwe użu kontinwu ta' sustanzi illeċiti. Jekk t-treddiġh huwa kkunsidrat, id-doża ta' methadone għandha tkun kemm jista' jkun baxxa. Dawk li jiktbu ir-riċetti għandhom jaqgħu parir lil nisa li qed ireddgħu biex jimmonitorjaw it-tarbija għal sedazzjoni u diffikultajiet tat-teħid tan-nifs u biex ifittxu kura medika immedjata jekk dan iseħh. Għalkemm l-ammont ta' methadone li jitneħħa fil-ħalib tas-sider mhuwiex biżżejjed biex irażżan kompletament is-sintomi ta' rtirar fi trabi li jreddgħu, jista' jnaqqas is-severità tas-sindromu ta' astinenza neonatali. Jekk ikun hemm bżonn li jitwaqqaf it-treddiġh, dan għandu jsir gradwalment, minħabba li waqfien f'daqqa ta' treddieġh jista' jżid is-sintomi ta' rtirar fit-tarbija.

Fuljett ta' tagħrif:

Sezzjoni 2

Tqala u treddiġh

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tredda' jew qed taħseb li ser tredda' waqt li tkun qed tiegħu methadone peress li tista' taffettwa lit-tarbija tiegħek. Għandhek timmonitorja lit-tarbija għal sinjali u sintomi anormali bħal żieda fin-nġhas (iktar mis-soltu), diffikultajiet tat-teħid tan-nifs jew jidher mgħaxxex. Ikkonsulta lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

2. Insuffiċjenza Adrenali

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Insuffiċjenza adrenali

Analgeziċi opjoidi jistgħu jikkawżaw insuffiċjenza adrenali reversibbli li teħtieġ monitoraġġ u terapija ta' sostituzzjoni tal-glukokortikoid. Sintomi ta' insuffiċjenza adrenali jistgħu jinkludu dardir, rimettar, nuqqas ta' aptit, gheja, dgħjufija, sturdament, jew pressjoni baxxa.

Fuljett ta' tagħrif

Sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek jekk ikollok xi sintomu li ġej waqt li qed tiegħu X:

- **Dghjufija, għeja, nuqqas ta' aptit, dardir, rimettar jew pressjoni baxxa. Dan jista' jkun sintomu tal-adrenali li jipproduċu ftit wisq tal-ormon kortisol, u jista' jkollok bżonn tiegħu suppliment ormonali.**

3. Tnaqqis fl-Ormoni tas-Sess

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Tnaqqis fl-Ormoni tas-Sess u żieda fil-prolactin

L-użu fit-tul ta' analġeżiċi opjojdi jista' jkun assoċjat ma' livelli mnaqqsa ta' ormoni tas-sess u żieda fil-prolactin. Is-sintomi jinkludu tnaqqis fil-libido, impotenza jew amenorreja.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet

L-użu fit-tul jista' jikkawża tnaqqis fil-livelli tal-ormoni tas-sess u żieda fil-livelli tal-ormon prolactin. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal tnaqqis fil-libido, impotenza jew nuqqas ta' mestrwazzjoni (amenorreja).

4. Interazzjoni ma' mediċini serotonergeniċi

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.5

Drogi serotonergeniċi:

Is-sindromu serotonergiku jista' jsejnh bl-għoti fl-istess ħin ta' methadone ma' inibituri ta' pethidine, monoamine oxidase (MAO) u aġenti ta' serotonin bħal Inibitur Selettiv tal-Assorbiment mill-Ġdid ta' Serotonin (SSRI), Inibitur Serotonin Norepinephrine assorbit mill-ġdid (SNRI) u anti-dipressanti triċikliċi (TCAs). Is-sintomi tas-sindromu tas-serotonin jistgħu jinkludu bidliet fl-istat mentali, instabilità awtonomika, anormalitajiet newromuskolari, u/jew sintomi gastro-intestinali.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 - Mediċini oħra u methadone

Ir-riskju tal-effetti sekondarji jiżdied jekk tuża methadone fl-istess ħin ma' anti-dipressanti (bħal citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine, amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal:

- **tibdil fl-istat mentali (per eżempju aġitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma)**
- **taħbit tal-qalb mgħaġġel, pressjoni tad-demm instabbli, deni**
- **esaġerazzjoni ta' riflessi, indeboliment ta' koordinazzjoni, ebusija fil-muskoli**
- **sintomi gastro-intestinali (eż. dardir, rimettar, dijarea)**

5. Ipoglicemija

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Ipoglicemija

L-ipoglicemija għet osservata fil-kuntest ta' doża eċċessiva ta' methadone jew eskalazzjoni tad-doża. Monitoraġġ regolari taz-zokkor fid-demm huwa rakkomandat waqt l-eskalazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 4.9)

Sezzjoni 4.8

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni SOC

Ipoglicemija (frekwenza mhux magħrufa).

Sezzjoni 4.9

L-ipoglicemija għet irrappurtata.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 3 - Jekk tiegħu X aktar milli suppost

*Jista' jirriżulta f'**zokkor baxx fid-demm***

Sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa: zokkor baxx fid-demm

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh f'Jannar 2020
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	15 ta' Marzu 2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14 ta' Mejju 2020