

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lewometadonu, wnioski naukowe są następujące:

Toksyczność opioidowa u niemowląt narażonych poprzez mleko matki

Na podstawie zaleceń PRAC opublikowanych w marcu 2019 r., zwrócono się do producentów lewometadonu i metadonu o dostarczenie krytycznej analizy ryzyka dla niemowląt narażonych poprzez mleko matki. Trzy przypadki związane z lewometadonem nie są wystarczające, by potwierdzić występowanie działań niepożądanych u niemowląt narażonych na lewometadon poprzez mleko matki. W odróżnieniu do metadonu, dla którego dowody pochodzą z przypadków opublikowanych w literaturze.

Natomiast, jak wskazano w równoległej ocenie PSUSA/00002004/201905, opublikowane dane zawierają przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych u niemowląt narażonych na metadon poprzez mleko matki. Ogólna liczba zgłoszonych przypadków toksyczności, a zwłaszcza zgonów niemowląt karmionych piersią pozostaje niezwykle niska, a ustalenie związku przyczynowego jest wyjątkowo trudne ze względu na szereg innych, współistniejących czynników zakłócających lub predysponujących. Przedstawione przypadki uznaje się za niewystarczające do aktualizacji druków informacyjnych w tym zakresie. Niemniej jednak, zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka dla matek w odniesieniu do monitorowania zdarzeń niepożądanych u niemowląt karmionych piersią nie są rutynowo obecne w drukach informacyjnych, a jedynie w niektórych produktach podkreślono potrzebę monitorowania sedacji. Pomimo ograniczonej dostępności danych, uważa się za rozsądne zaktualizowanie druków informacyjnych metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) w zakresie stosowania w czasie karmienia piersią.

Ponieważ wykazano, że lewometadon również może przenikać do mleka matki, zaleca się aktualizację druków informacyjnych także dla lewometadonu.

Interakcja z lekami serotonergicznymi

W okresie objętym niniejszym raportem PSUR, FDA opublikowała komunikat bezpieczeństwa dotyczący występowania zespołu serotoninowego dla całej klasy opioidowych leków przeciwbólowych. Szereg podmiotów odpowiedzialnych zaktualizowało druki informacyjne w oparciu o komunikat FDA. W bazie EudraVigilance (EVDAS) zidentyfikowano przypadki stosowania metadonu i wystąpienia zespołu serotoninowego. We wszystkich tych zgłoszeniach jednocześnie przyjmowano leki, takie jak SSRI, SNRI, TLPD lub substancje zakazane. Odnotowano także zwiększającą się liczbę publikacji opisujących zespół serotoninowy u osób stosujących metadon oraz roli metadonu w tych przypadkach nie można wykluczyć. Ponadto, syntetyczne opioidy piperydynowe (takie jak metadon) są słabymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, co może prowadzić do zwiększenia stężenia serotoniny. W oparciu o te dane, komitet PRAC zaleca, jako że metadon jest racemiczną mieszaniną lewometadonu i dekstrometadonu, aktualizację punktu 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego i odpowiedniego punktu Ulotki dla pacjenta dla lewometadonu.

Niewydolność nadnerczy

W okresie objętym niniejszym raportem PSUR, FDA opublikowała komunikat bezpieczeństwa dotyczący niewydolności nadnerczy dla całej klasy opioidowych leków przeciwbólowych. Szereg podmiotów odpowiedzialnych zaktualizowało druki informacyjne w oparciu o komunikat FDA.

Większość ChPL zawiera ostrzeżenie o ryzyku pogorszenia niewydolności nadnerczy u pacjentów z wcześniej istniejącą niewydolnością kory nadnerczy. W bazie EudraVigilance (EVDAS) zidentyfikowano 8 przypadków (2 spontaniczne i 6 pochodzących z literatury) podkreślające występowanie niewydolności nadnerczy wraz ze stosowaniem metadonu.

Dowody z pojedynczych zgłoszeń przypadków działań niepożądanych i literatury są ograniczone, ale w literaturze medycznej opublikowano szereg prawdopodobnych mechanizmów indukowanej przez metadon niewydolności nadnerczy, aby potwierdzić, że podawanie opioidów może oddziaływać z osią podwzgórze-przysadka i być związane ze zmniejszeniem odpowiedzi glikokortykoidów na ostrą aktywację osi HPA. Uwalnianie kortyzolu za pośrednictwem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) było znacznie mniejsze u osób przewlekle stosujących metadon, z czego wynika, że przewlekle stosowanie opiatów może wyczerpać układ ACTH/betaendorfina, powodując wtórną niedoczynność kory nadnerczy; 5 uzależnionych pacjentów leczonych metadonem wykazało zmniejszenie uwalniania kortyzolu za pośrednictwem ACTH. Podobnie jak w przypadku morfiny, i ze względu na powagę potencjalnego ryzyka, komitet PRAC zaleca, jako że metadon jest racemiczną mieszaniną lewometadonu i dekstrometadonu, aktualizację punktu 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego i odpowiedniego punktu Ulotki dla pacjenta dla lewometadonu o wprowadzenie ostrzeżenia, że opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność nadnerczy, wymagającą monitorowania i glikokortykoidowej terapii substytucyjnej.

Zmniejszenie stężenia hormonów płciowych

W okresie objętym niniejszym raportem PSUR, FDA opublikowała komunikat bezpieczeństwa dotyczący zmniejszenia stężenia hormonów płciowych dla całej klasy opioidowych leków przeciwbólowych. Szereg podmiotów odpowiedzialnych zaktualizowało druki informacyjne w oparciu o komunikat FDA. Opioidy, zarówno endogenne, jak i egzogenne, mogą wiązać się z receptorami opioidowymi głównie w podwzgórze, a potencjalnie także w przysadce i gonadach, aby modulować funkcję gonad. Z danych wynika, że większość opioidów, jeśli są stosowane długotrwale, może wywoływać hipogonadyzm z objawami lub bez objawów zaburzeń seksualnych. Dane ze zgłoszeń spontanicznych są trudniejsze do interpretacji, biorąc pod uwagę sposób zgłaszania i spodziewane czynniki zakłócające. Typowe objawy obejmują niskie libido, zaburzenia erekcji i brak miesiączki, które są opisane w punkcie 4.8 większości ocenionych ChPL. Prawdopodobny mechanizm działania, poprzednio wymienione PT i odpowiednia opublikowana literatura, dostarczają wystarczające uzasadnienie, aby zalecić aktualizację punktu 4.4 ChPL produktów zawierających metadon. Takie aktualizacje są zatem również zalecane przez komitet PRAC dla lewometadonu.

Hipoglikemia

W okresie sprawozdawczym opublikowano szereg artykułów naukowych podkreślających ciężkie przypadki hipoglikemii w odniesieniu do przedawkowania metadonu lub zwiększania dawki, przy czym niektóre wykazują silny związek między ekspozycją na metadon, a zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi oraz znacznie zwiększoną częstością hipoglikemii. Wydaje się, że efekt jest porównywalny zarówno dla dożylnego, jak i doustnego podania metadonu. Widoczna jest wyraźna krzywa zależności dawka-odpowiedź, a podobnych efektów nie zaobserwowano w przypadku innych opioidów, co sugeruje, że ten efekt może być specyficzny dla metadonu. Względnie długi okres półtrwania metadonu w porównaniu z innymi opioidami, może sugerować mechanizm związany z jego stałym wpływem na oś HPA, chociaż wymagane są dodatkowe badania. Biorąc pod uwagę dużą liczbę publikacji w okresie sprawozdawczym, wszystkie podkreślające ciężkie przypadki hipoglikemii w odniesieniu do przedawkowania metadonu lub zwiększania dawki, zaleca się zaktualizować punkty

4.4, 4.8 i 4.9 ChPL (i odpowiednie aktualizacje Ulotki dla pacjenta) o występowanie hipoglikemii PT. Takie aktualizacje są zatem również zalecane przez komitet PRAC dla lewometadonu.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lewometadonu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) lewometadon pozostaje niezmienny, 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 lewometadon 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 zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) 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 opioidowa u niemowląt narażonych poprzez mleko matki

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.6 Karmienie Piersią

Lewometadon przenika do mleka matki w niewielkim stężeniu.

Dla lewometadonu decyzja o zaleceniu karmienia piersią powinna uwzględniać poradę specjalisty klinicznego i należy rozważyć, czy kobieta przyjmuje stałą dawkę podtrzymującą lewometadonu i jakichkolwiek innych zakazanych substancji. Jeśli rozważane jest karmienie piersią, dawka lewometadonu powinna być jak najmniejsza. Lekarze powinni doradzać kobietom karmiącym piersią, aby obserwowały niemowlę w celu wykrycia sedacji i trudności w oddychaniu, a jeśli wystąpią, powinny natychmiast szukać pomocy medycznej. Chociaż ilość lewometadonu przenikająca do mleka matki nie jest wystarczająca do pełnego zahamowania objawów odstawiennych u niemowląt karmionych piersią, może złagodzić nasilenie zespołu odstawiennego u noworodka. Jeśli konieczne jest przerwanie karmienia piersią, należy to robić stopniowo, ponieważ nagłe odstawienie dziecka od piersi może zwiększyć objawy odstawienne u niemowlęcia.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Cięża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią podczas przyjmowania lewometadonu, powinna poradzić się lekarza, ponieważ może to mieć wpływ na dziecko. Pacjentka powinna obserwować dziecko w celu wykrycia nietypowych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak zwiększona senność (bardziej niż zwykle), trudności w oddychaniu lub wiotkość. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli którykolwiek z tych objawów zostanie zauważony.

2. Niewydolność nadnerczy

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność nadnerczy

Opioidy mogą powodować odwracalną niewydolność nadnerczy, wymagającą monitorowania i glikokortykoidowej terapii substytucyjnej. 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

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli podczas przyjmowania leku X wystąpią następujące objawy:

- Osłabienie, zmęczenie, brak apetytu, nudności, wymioty lub niskie ciśnienie krwi. Mogą to być objawy świadczące o tym, że nadnercza produkują zbyt mało hormonu kortyzolu i może być konieczne uzupełnienie hormonu.

3. Zmniejszenie stężenia hormonów płciowych

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie stężenia hormonów płciowych i zwiększone stężenie prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może być związane ze zmniejszonym stężeniem hormonów płciowych i zwiększonym stężeniem prolaktyny. Objawy obejmują obniżone libido, impotencję lub brak miesiączki.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może powodować obniżenie stężenia hormonów płciowych i zwiększenie stężenia hormonu prolaktyny. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli wystąpią takie objawy, jak obniżone libido, impotencja lub brak miesiączki.

4. Interakcja z lekami serotonergicznymi

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotonergiczne

Zespół serotonergiczny może wystąpić podczas jednoczesnego podawania metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) z petydyną, inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i substancjami działającymi serotonergicznie, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 – Lewometadon a inne leki

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrasta, jeśli pacjent stosuje lewometadon jednocześnie z lekami przeciwdepresyjnymi (takimi jak cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, amitryptylina, klomipramina, imipramina, nortryptylina). Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy takie jak:

- Zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, halucynacje, śpiączka)
- Szybkie bicie serca, niestabilne ciśnienie krwi, gorączka
- Przesadne odruchy, upośledzona koordynacja, sztywność mięśni
- Objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka)

5. Hipoglikemia

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

Hipoglikemię obserwowano w odniesieniu do przedawkowania metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) lub zwiększania dawki. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia cukru we krwi podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.8 i punkt 4.9)

Punkt 4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipoglikemia (częstość nieznana).

Punkt 4.9 Przedawkowanie

Zaobserwowano przypadki hipoglikemii.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 3 - Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku lewometadon

Może powodować wystąpienie **niskiego stężenia cukru we krwi**

Punkt 4 - Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: niskie stężenie cukru we krwi

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 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.