

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:

W ramach równoległej procedury PSUSA i zgodnie z ostatnimi aktualizacjami druków informacyjnych dla innych opioidów, zawnioskowano o wprowadzenie kilku zmian do ChPL metadonu. Ponieważ metadon jest mieszaniną racemiczną lewometadonu i dekstrometadonu, uważa się za uzasadnione wprowadzenie zmian również dla lewometadonu.

W świetle dostępnych danych dotyczących nadużywania leków i uzależnienia od leków (zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów), pochodzących z literatury i niedawnych ocen okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) innych opioidów, komitet PRAC uważa, że obecne ostrzeżenie dotyczące uzależnienia od leków i możliwości ich nadużywania należy wzmocnić. Uzależnienie nie zostało spójnie opisane w punkcie 4.8 różnych narodowych wersji ChPL. Uzależnienie należy opisać w punkcie 4.8 w kategorii „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów (SOC) wszystkich ChPL. Na podstawie dostępnych danych nie da się obliczyć częstości występowania uzależnienia. Zatem, w przypadkach, w których obecnie nie podano częstości występowania, należy określić częstość występowania uzależnienia jako „częstość nieznana”.

W świetle dostępnych danych dotyczących nieumyślnego spożycia w grupie dzieci i młodzieży, komitet PRAC uważa, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do Ulotki dla pacjenta w celu podkreślenia możliwości poważnych konsekwencji nieumyślnego spożycia i znaczenia odpowiedniego przechowywania.

Ponadto na podstawie danych pochodzących z opisów przypadków z okresu po wprowadzeniu do obrotu i biorąc pod uwagę treści zamieszczone w innych drukach informacyjnych, komitet PRAC uważa, że uzasadniona jest aktualizacja punktu 4.5 ChPL, w celu odzwierciedlenia interakcji gabapentynoidów i kannabinoidów, przy czym należy również wprowadzić odpowiednie zmiany do Ulotki dla pacjenta.

W świetle dostępnych danych, pochodzących z literatury, dotyczących występowania toksycznej leukoencefalopatii w kontekście przedawkowania metadonu, komitet PRAC uważa, że uzasadniona jest aktualizacja punktu 4.9, w celu opisanie jej jako objawu ostrego przedawkowania.

Ponadto komitet PRAC, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące ryzyka ośrodkowego bezdechu sennego (CSA, ang. *central sleep apnoea*), pochodzące z literatury i zgłoszeń spontanicznych oraz prawdopodobny mechanizm działania, że związek przyczynowy między stosowaniem lewometadonu a występowaniem ośrodkowego bezdechu sennego jest uzasadnioną możliwością, uważa, że uzasadniona jest aktualizacja punktów 4.4 i 4.8 ChPL wraz z odpowiednią aktualizacją Ulotki dla pacjenta.

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) jako substancję czynną lewometadon pozostaje niezmieniony, 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 dopuszczane 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~~)>

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.2 (w przypadkach, w których lewometadon został zatwierdzony we wskazaniu leczenie bólu)

Sposób podawania

...

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> należy ustalić razem z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania leczenia i cele leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia kontakt lekarza z pacjentem powinien być częsty, w celu oceny konieczności kontynuacji leczenia, rozważenia przerwania leczenia lub, w razie konieczności, modyfikacji dawki. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta lewometadonem, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby uniknąć objawów odstawienia (patrz punkt 4.4). Jeśli nie ma odpowiedniego uśmierzania bólu, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tolerancji na lek i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Punkt 4.4 (wszystkie zatwierdzone wskazania, chyba że podano inaczej)

Uzależnienie/tolerancja/zależność Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Lewometadon jest **opiodowym** narkotyczny lekiem przeciwbólowym i sam w sobie jest wysoce uzależniający. Ma długi okres półtrwania i dlatego może dochodzić do jego kumulacji. Podawanie pojedynczej dawki uśmierzającej objawy może, w przypadku codziennego stosowania, prowadzić do kumulacji i możliwości zgonu.

Może rozwinąć się tolerancja i zależność, podobnie jak w przypadku morfiny.

Jak w przypadku innych opioidów, w wyniku wielokrotnego podawania lewometadonu może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

(Poniższe dwa akapity odnoszą się do przypadków, w których lewometadon został zatwierdzony do stosowania we wskazaniu leczenie bólu)

Podczas stosowania w leczeniu bólu wielokrotne podawanie produktu leczniczego <nazwa własna> może prowadzić do zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami może zwiększać ryzyko rozwoju OUD.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> i w trakcie leczenia należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy poinformować pacjenta o ryzyku i objawach z OUD. Pacjenta należy pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli zaobserwuje wystąpienie takich objawów.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów jest zwiększone u pacjentów, u których w przeszłości lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) występowały zaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów, u których w przeszłości występowały inne zaburzenia psychiczne (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Będzie konieczna stała obserwacja pacjenta w celu wykrycia, czy nie występują zachowania związane z poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne zgłaszanie próśb o uzupełnienie dawki). Obejmuje to przegląd jednoczesnego stosowania opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami

przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipokseміę związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Punkt 4.5

Należy dodać następujące informacje dotyczące interakcji:

Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

....

Kannabidiol

Jednoczesne podawanie kannabidiolu może prowadzić do zwiększenia stężenia metadonu w osoczu.

Punkt 4.8

Kategoria „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów (SOC):

Zespół ośrodkowego bezdechu sennego (o częstości występowania „częstość nieznana”).

Kategoria „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów (SOC):

Uzależnienie (o częstości występowania „częstość nieznana”, jeśli nie podano już innej częstości występowania).

Punkt 4.9

Po przedawkowaniu metadonu obserwowano występowanie toksycznej leukoencefalopatii

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjent powinien być świadomy, że długotrwałe stosowanie lewometadonu może prowadzić do tolerancji leku oraz uzależnienia zarówno fizycznego, jak i psychicznego od lewometadonu. W razie jakichkolwiek wątpliwości przed otrzymaniem leku należy porozmawiać z lekarzem.

Tolerancja, uzależnienie i nałogowe przyjmowanie

Ten lek zawiera lewometadon, który jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidów może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leku (organizm pacjenta przyzwyczaja się do działania leku, co określa się mianem „tolerancji”). Wielokrotne stosowanie leku <nazwa własna> może również prowadzić do nadużywania, uzależnienia i nałogowego przyjmowania, co może skutkować zagrażającym życiu przedawkowaniem. (Poniższe zdanie ma zastosowanie w przypadkach, w których lewometadon został zatwierdzony do stosowania we wskazaniu leczenie bólu) **Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze stosowaniem większej dawki i dłuższym czasem stosowania.**

Uzależnienie lub nałogowe przyjmowanie może sprawiać, że pacjent czuje, że nie ma kontroli nad ilością przyjmowanego leku lub częstością jego przyjmowania. (Poniższe zdanie ma zastosowanie w przypadkach, w których lewometadon został zatwierdzony do stosowania we wskazaniu leczenie bólu). **Podczas stosowania w leczeniu bólu pacjent**

może czuć, że musi kontynuować przyjmowanie leku, nawet jeśli nie pomaga on w uśmierzaniu bólu.

Ryzyko rozwoju uzależnienia lub nadużywania jest różne u różnych pacjentów. U pacjenta może występować większe ryzyko rozwoju nadużywania lub uzależnienia od leku <nazwa własna>, jeśli:

- pacjent lub członek jego rodziny kiedykolwiek nadużywał alkoholu lub był uzależniony od alkoholu, leków wydawanych na receptę lub nielegalnych narkotyków („uzależnienie”);

- pacjent pali papierosy;

- pacjent kiedykolwiek miał zaburzenia nastroju (depresja, zaburzenia lękowe lub zaburzenia osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.

Jeśli podczas przyjmowania leku <nazwa własna> pacjent zauważy którykolwiek z niżej wymienionych objawów, może to świadczyć o rozwinieciu się u niego uzależnienia lub nadużywania.

- Pacjent odczuwa potrzebę przyjmowania leku dłużej niż zalecił to lekarz.

- Pacjent odczuwa potrzebę przyjmowania większej dawki niż zalecana.

- Pacjent stosuje lek z powodów innych niż ten, z którego lek został przepisany, na przykład „aby się uspokoić” lub aby „móc zasnąć”.

- Pacjent wielokrotnie podejmował nieudane próby przerwania lub kontrolowania stosowania leku.

- Po przerwaniu przyjmowania leku pacjent czuje się źle i czuje się lepiej po ponownym przyjęciu leku („objawy odstawienia”).

Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, powinien porozmawiać z lekarzem i omówić najlepszy dla siebie sposób leczenia, w tym odpowiedni moment przerwania leczenia i bezpieczny sposób przerwania leczenia (patrz punkt 3, Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>).

Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Lek <nazwa własna> może powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) i hipokseміę związaną ze snem (małe stężenie tlenu we krwi). Objawami mogą być przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne budzenie z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierna senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

Lek <nazwa własna> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków:

.....

Kannabidiol (lek stosowany w leczeniu napadów drgawek)

Gabapentyna i pregabalina (leki stosowane w leczeniu padaczki, nerwobólów lub lęku), mogą zwiększać ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej (trudności z oddychaniem) i mogą zagrażać życiu.

Punkt 3. Jak przyjmować lek <nazwa własna>

<Ten lek należy zawsze <przyjmować> <stosować> zgodnie z zaleceniami lekarza <lub farmaceuty>. W razie wątpliwości należy zwrócić się do <lekarza> <lub> <farmaceuty>. (Poniższe zdanie ma zastosowanie w przypadkach, w których lewometadon został zatwierdzony do stosowania we wskazaniu leczenie bólu)

Przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia lekarz będzie omawiać z pacjentem, czego pacjent może oczekiwać stosując lek <nazwa własna>, kiedy i jak długo należy go przyjmować, kiedy skontaktować się z lekarzem i kiedy należy przerwać stosowanie leku (patrz również „Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>”).

...

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki lewometadonu u pacjenta mogą wystąpić następujące objawy:

...

...

– zaburzenia czynności mózgu (znane jako toksyczna leukoencefalopatia)

Patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana (jeśli nie podano już innej częstości występowania):

U pacjenta może rozwinąć się uzależnienie od leku <nazwa własna> (więcej informacji, patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)

Bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu)

Patrz punkt 5. Jak przechowywać lek <nazwa własna>

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. **Ten lek należy przechowywać w bezpiecznym miejscu, do którego inne osoby nie mają dostępu.**

Przyjęcie leku przez osoby, którym nie został on przepisany, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń i zgonu.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	12. marca 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11. maja 2023 r.