

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru levometadonă, concluziile științifice sunt următoarele:

Ca parte a procedurii paralele de evaluare unică a RPAS (PSUSA) și în concordanță cu actualizările recente ale informațiilor referitoare la medicament pentru alte opioide, au fost solicitate unele modificări ale RCP pentru metadonă. Întrucât metadona este un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă, se consideră justificată introducerea modificărilor și pentru levometadonă.

Având în vedere datele disponibile privind abuzul și dependența de substanță (tulburare asociată utilizării de opioide) provenite din literatura de specialitate și din evaluările unice recente ale RPAS (PSUSA) aferente altor opioide, PRAC consideră că avertismentul existent privind dependența de substanță și potențialul de abuz trebuie accentuat suplimentar. Dependența nu se reflectă consecvent la pct. 4.8 din diferite RCP naționale. Dependența trebuie să se reflecte la pct. 4.8 din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe, rubrica Tulburări psihice, în toate RCP. Nu se poate calcula frecvența dependenței pe baza datelor disponibile. Prin urmare, dacă nu este menționată în prezent nicio frecvență, dependența trebuie adăugată „cu frecvență necunoscută”.

Având în vedere datele disponibile privind ingerarea accidentală la copii și adolescenți, PRAC consideră și că modificările din prospect sunt justificate, în scopul evidențierii posibilelor consecințe grave ale ingerării accidentale și a importanței condițiilor adecvate de păstrare.

Mai mult, pe baza datelor provenite din raportările de caz ulterioare introducerii medicamentului pe piață și din literatura de specialitate și luând în considerare informațiile existente reflectate în informațiile referitoare la alte medicamente, PRAC consideră că actualizarea pct. 4.5 din RCP este justificată, pentru a reflecta interacțiunile cu gabapentinoide și canabinoide, cu actualizări corespunzătoare ale prospectului.

Având în vedere datele disponibile privind leucoencefalopatia toxică în contextul supradozajului cu metadonă, provenite din literatura de specialitate, PRAC consideră că actualizarea pct. 4.9 este justificată, pentru a desemna aceasta ca fiind un simptom de supradozaj acut.

În continuare, PRAC consideră, ținând cont de datele disponibile privind riscul de apnee în somn de tip central (ASC), provenite din literatura de specialitate și din raportări spontane, și de un mecanism de acțiune plauzibil, că o relație causală între levometadonă și apneea în somn de tip central constituie o posibilitate rezonabilă și că actualizarea pct. 4.4 și 4.8 din RCP cu actualizări corespunzătoare ale prospectului se justifică.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru levometadonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin levometadonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin levometadonă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este ~~tăiat~~)>

## Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.2 (unde levometadonă are o indicație autorizată pentru tratamentul durerii)

Mod de administrare

...

### Scopurile tratamentului și oprirea administrării

**Înainte de inițierea tratamentului cu [denumirea comercială a medicamentului], trebuie să se stabilească de comun acord cu pacientul o strategie de tratament care va include durata și scopurile tratamentului, conform ghidurilor de management al durerii. În timpul tratamentului trebuie să existe contacte frecvente între medic și pacient, pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, a avea în vedere oprirea acestuia și a ajusta dozele, dacă este necesar. Dacă un pacient nu mai necesită tratament cu levometadonă, poate fi recomandabil ca doza să fie scăzută treptat, pentru a preveni simptomele de sevraj (vezi pct. 4.4). În absența unui control adecvat al durerii, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției toleranței și evoluției bolii subiacente (vezi pct. 4.4).**

Pct. 4.4 (toate autorizațiile de punere pe piață, dacă nu se specifică altceva)

Adicție/toleranță/dependență **Tulburare asociată utilizării de opioide (abuz și dependență)**

Levometadonă este un analgezic **opioid** narcotic și este puternic adictiv în sine. Are un timp de înjumătățire plasmatică lung și, prin urmare, se poate acumula. O doză unică ce va ameliora simptomele poate duce, dacă este repetată zilnic, la acumulare și, posibil, la deces.

Pot surveni toleranța și dependența, la fel ca în cazul morfinei.

**La fel ca în cazul altor opioide, în cazul administrării repetate de levometadonă pot surveni toleranța și dependența fizică și/sau psihologică.**

*(Următoarele două paragrafe se includ dacă levometadonă are o indicație autorizată pentru tratamentul durerii)*

**Atunci când se utilizează pentru tratamentul durerii, utilizarea repetată a [denumirea comercială a medicamentului] poate duce la tulburare asociată utilizării de opioide (TAUO). O doză mai crescută și o durată mai mare a tratamentului cu opioide pot crește riscul de apariție a TAUO.**

**Înainte de inițierea tratamentului cu [denumirea comercială a medicamentului] și în timpul acestuia, trebuie să se stabilească de comun acord cu pacientul scopurile tratamentului și un plan de oprire a acestuia (vezi pct. 4.2). De asemenea, înaintea tratamentului și în timpul acestuia, pacientul trebuie informat cu privire la riscurile și semnele de TAUO. Dacă apar semnele respective, pacienților trebuie să li se recomande să se adreseze medicului.**

**Abuzul sau utilizarea ilegală intenționată a [denumirea comercială a medicamentului] poate duce la supradozaj și/sau deces.**

**Riscul de apariție a tulburării asociate utilizării opioidelor este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări asociate utilizării de substanțe (inclusiv tulburare asociată consumului de alcool), la consumatorii de tutun în prezent sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de ex. depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).**

**Pacienții vor necesita monitorizare pentru depistarea semnelor de comportament adictiv față de medicament (de ex. solicitări premature de readministrare). Această monitorizare include analiza opioidelor și a medicamentelor psihoactive administrate concomitent (cum sunt benzodiazepinele). La pacienții cu semne și simptome de TAUO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependențe.**

### **Tulburări de respirație asociate somnului**

**Opioidele pot cauza tulburări de respirație asociate somnului, inclusiv apnee în somn de tip central (ASC) și hipoxemie asociată somnului. Utilizarea de opioide crește riscul de ASC în mod dependent de doză. La pacienții care se prezintă cu ASC, trebuie avută în vedere scăderea dozei totale de opioid.**

Pct. 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune după cum urmează:

**Utilizarea opioidelor concomitent cu gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) crește riscul de supradozaj cu opioide, deprimare respiratorie și deces.**

.....

### **Canabidiol**

**Administrarea concomitentă de canabidiol poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de metadonă.**

Pct. 4.8

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe, rubrica Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: **Sindrom de apnee în somn de tip central (categoria cu frecvență necunoscută).**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe, rubrica Tulburări psihice:

**Dependență (categoria cu frecvență necunoscută, dacă nu s-a menționat deja altă frecvență).**

Pct. 4.9

**În cazul supradozajului cu metadonă a fost observată leucoencefalopatia toxică**

### **Prospect**

Pct. 2.

Atenționări și precauții

*Trebuie să cunoașteți faptul că utilizarea prelungită de levometadonă poate duce la toleranță la medicament și dependență de levometadonă, atât fizică, cât și psihologică. Dacă sunteți îngrijorat, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament*

#### **Toleranță, dependență și adicție**

**Acest medicament conține levometadonă, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată de opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (vă obișnuți cu el, ceea ce se numește toleranță). De asemenea, utilizarea repetată de [denumirea comercială a medicamentului] poate duce la dependență, abuz și adicție, care pot duce la un supradozaj care poate pune viața în pericol. (Fraza următoare se include dacă levometadonă are o indicație autorizată pentru tratamentul durerii) Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește în cazul unei doze mai mari și al unei durate mai mari de utilizare.**

**Dependența sau adicția vă poate face să simțiți că nu mai aveți control asupra cantității de medicament pe care trebuie să o luați sau asupra frecvenței cu care trebuie să luați medicamentul. (Fraza următoare se include dacă levometadonă are o indicație autorizată pentru tratamentul durerii) Atunci când este utilizat pentru tratamentul durerii, ati putea simți că trebuie continuați să luați medicamentul, chiar dacă nu vă ajută la ameliorarea durerii**

**Riscul de a deveni dependent sau de a dezvolta o adicție variază de la o persoană la alta. Este posibil să aveți un risc mai mare de a deveni dependent sau de a dezvolta o adicție la {denumirea comercială a medicamentului} dacă:**

- Dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră a făcut vreodată abuz sau a fost dependent de alcool, medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală sau droguri ilegale („adicție”)/**
- Sunteți fumător.**

**- Ati avut vreodata probleme de dispozitie (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ati fost tratat de un medic psihiatru pentru alte boli psihice.**

**Dacă observati oricare dintre următoarele semne în timp ce luati {denumirea comercială a medicamentului}, acesta poate fi un semn că ati devenit dependent sau ati dezvoltat o adictie.**

**- Trebuie să luati medicamentul mai mult timp decât v-a recomandat medicul dumneavoastră**

**- Trebuie să luati o cantitate mai mare decât doza recomandată**

**- Utilizati medicamentul din alte motive decât cele din rețetă, de exemplu „ca să rămâneți calm” sau „ca să vă ajute să dormiți”**

**- Ati încercat fără succes în mod repetat să renunțati la medicament sau să controlati utilizarea acestuia**

**- În momentul în care opriti administrarea medicamentului nu vă simțiti bine și vă simțiti mai bine când luati din nou medicamentul („efecte de sevraj”)**

**Dacă observati oricare dintre aceste semne, adresati-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre cel mai bun tratament pentru dumneavoastră, inclusiv despre momentul în care este recomandabil să opriti administrarea și cum să o opriti în conditii de siguranță (vezi pct. 3 Dacă încetati să luati {denumirea comercială a medicamentului}).**

Ce trebuie să știți înainte să luați [medicamentul]

Atenționări și precauții

**Tulburări de respirație asociate somnului**

**[denumirea comercială a medicamentului] poate cauza tulburări de respirație asociate somnului, de exemplu apnee în somn (respirația se întrerupe în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezire în timpul nopții din cauza dificultăților de respirație, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau altă persoană observați aceste simptome, adresati-vă medicului dumneavoastră. Acesta poate avea în vedere o reducere a dozei.**

**[denumirea comercială a medicamentului] împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

.....

**Canabidiol (un medicament utilizat pentru tratarea crizelor convulsive)**

**Gabapentina și pregabalina (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei, durerii de origine nervoasă sau anxietății) pot crește riscul de supradozaj cu opioide, deprimare respiratorie (dificultăți de respirație) și poate pune viața în pericol.**

Pct. 3 Cum să luați [denumirea comercială a medicamentului]

<Luati><utilizati><întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră <sau farmacistul>. Discutați cu <medicul dumneavoastră><sau><cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

**(Fraza următoare se include dacă levometadonă are o indicație autorizată pentru tratamentul durerii)**

**Înainte de a începe tratamentul și periodic în timpul tratamentului, medicul va discuta cu dumneavoastră despre efectele la care vă puteți aștepta în urma utilizării [denumirea comercială a medicamentului], când și cât timp trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresati medicului și când trebuie să opriti administrarea (vezi și pct. Dacă încetati să luați [denumirea comercială a medicamentului]).**

...

Dacă luați mai mult decât trebuie

Dacă luați prea multă levometadonă, este posibil să manifestați următoarele:

...

...

**- O tulburare la nivelul creierului (cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie toxică)**

Pct. 4 Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: **(dacă nu s-a menționat deja altă frecvență):**

**Puteti deveni dependent de (denumirea comercială a medicamentului) (pentru mai multe informații vezi pct. 2 Atenționări și precauții)**

**Apnee în somn (pauze de respirație în timpul somnului)**

Pct. 5 Cum se păstrează [denumirea comercială a medicamentului]

*Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor. **Păstrați acest medicament într-un spațiu de depozitare sigur și securizat, unde alte persoane nu au acces. Poate avea efecte dăunătoare grave și poate fi fatal pentru unele persoane dacă nu le-a fost prescris.***

**Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**



## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	12 martie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2023