

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre levometadón sú vedecké závery nasledovné:

Toxicita opioidov u dojčiat vystavených pôsobeniu prostredníctvom materského mlieka

Na základe odporúčania PRAC uverejneného v marci 2019 boli originátori levometadónu a metadónu požiadaní, aby poskytli kritickú analýzu týkajúcu sa rizika dojčiat, ktorému sú vystavené prostredníctvom materského mlieka. Z troch prípadov týkajúcich sa levometadónu nie je možné získať dostatok dôkazov o nežiaducich účinkoch u dojčiat exponovaných liekom obsahujúcim levometadón prostredníctvom materského mlieka. Naopak, v prípadoch týkajúcich sa metadónu publikovaných v literatúre sa dôkazy nachádzajú.

Ako je však uvedené v paralelnom hodnotení PSUSA/00002004/201905, zverejnené údaje obsahujú prípady závažných nežiaducich udalostí hlásených u dojčiat vystavených metadónu prostredníctvom materského mlieka. Celkový počet hlásených prípadov toxicity a konkrétne úmrtí dojčených detí zostáva extrémne nízky a stanovenie kauzality je nesmierne náročné z dôvodu mnohých ďalších mätúcich alebo predispozičných faktorov. Z tohto hľadiska sa prezentované prípady nepovažujú za dostatočné na to, aby sa aktualizovali informácie o lieku (PI, product information). Avšak poučenie o minimalizovaní rizika pre matky v súvislosti s monitorovaním nežiaducich udalostí u dojčených detí sa bežne v PI nenachádza, iba niektoré lieky zdôrazňujú potrebu monitorovania výskytu sedácie. Napriek obmedzeným dostupným údajom sa považuje za racionálne aktualizovať informácie o liekoch obsahujúcich metadón (racemická zmes levometadónu a dextrometadónu), pokiaľ ide o použitie počas laktácie.

Keďže sa preukázalo, že levometadón môže tiež prechádzať do materského mlieka, odporúča sa upraviť PI aj pre levometadón.

Interakcie so sérotonergickými liekmi

V časovom období, ktoré pokrýva PSUR, FDA publikovala bezpečnostné oznámenie týkajúce sa sérotonínového syndrómu pre celú skupinu opioidných liekov proti bolesti. Na základe komunikácie FDA držiteľa rozhodnutí o registrácii aktualizovali informácie o svojich liekoch. V EVDAS boli identifikované prípady metadónového a sérotonínového syndrómu, vo všetkých boli hlásené súbežne užívané lieky, ako sú SSRI, SNRI, tricyklické antidepresíva alebo nepovolené látky. Zaznamenalo sa tiež väčšie množstvo publikovanej literatúry opisujúcej sérotonínový syndróm u používateľov metadónu a v týchto prípadoch nemožno úlohu metadónu vylúčiť. Syntetické piperidínové opioidy (ako je metadón) sú okrem toho slabými inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu, čo môže viesť k zvýšeniu hladiny sérotonínu. Na základe týchto údajov PRAC odsúhlasil, že nakoľko metadón je racemickou zmesou levometadónu a dextrometadónu, odporúča sa aktualizovať aj časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností liekov (SmPC) obsahujúcich levometadón a zodpovedajúcu časť písomnej informácie pre používateľa (PIL).

Adrenálna insuficiencia

V časovom období, ktoré pokrýva PSUR, FDA publikovala bezpečnostné oznámenie týkajúce sa adrenálnej insuficiencie pre celú skupinu opioidných liekov proti bolesti. Na základe komunikácie FDA držiteľa rozhodnutí o registrácii aktualizovali informácie o svojich liekoch. Väčšina SmPC obsahuje upozornenie na riziko zhoršenia adrenálnej insuficiencie u osôb s už existujúcou

adrenokortikálnou insuficienciou. V EVDAS je 8 prípadov (2 spontánne hlásenia a 6 z literatúry), ktoré poukazujú na adrenálnu insuficienciu súvisiacu s užívaním metadónu.

Dôkazy získané z individuálnych hlásení týkajúcich sa bezpečnosti a z publikovanej literatúry sú obmedzené, ale v medicínskej literatúre je publikovaný určitý počet hodnoverných mechanizmov pre metadónom indukovanú adrenálnu insuficienciu, čo dokazuje, že podávanie opioidov môže interagovať s hypotalamicko-hypofyzárnymi dráhami a môže byť spojené so znížením glukokortikoidovej odpovede na akútnu aktiváciu osi HPA. Uvoľňovanie kortizolu stimulované ACTH bolo u chronických používateľov metadónu významne nižšie, čo naznačuje, že chronické používanie opioidov môže vyčerpať systém ACTH/betaendorfin, a tým spôsobiť sekundárny hypoadrenalizmus; u 5 závislých pacientov liečených metadónom sa po ACTH preukázal pokles uvoľňovania kortizolu. Vzhľadom na závažnosť potenciálneho rizika PRAC odsúhlasil, podobne ako v prípade morfinu, že nakoľko metadón je racemickou zmesou levometadónu a dextrometadónu, odporúča sa aktualizovať časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností liekov obsahujúcich levometadón (a zodpovedajúcu časť PIL) s cieľom upozorniť, že opioidné analgetiká môžu spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu, ktorá si vyžaduje monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi.

Zníženie hladiny pohlavných hormónov

V časovom období, ktoré pokrýva PSUR, FDA publikovala bezpečnostné oznámenie týkajúce sa zníženia hladiny pohlavných hormónov pre celú skupinu opioidných liekov proti bolesti. Na základe komunikácie FDA držiteľia rozhodnutí o registrácii aktualizovali informácie o svojich liekoch. Endogénne aj exogénne opioidy sa môžu viazať na opioidné receptory primárne v hypotalame a potenciálne aj v hypofýze a pohlavných žľazách a modulujú funkciu gonád. Údaje naznačujú, že väčšina opioidov, ak sa užívajú dlhodobo, je schopná vyvolať hypogonadizmus so symptómami sexuálnej dysfunkcie alebo bez nich. Údaje zo spontánnych hlásení je ťažšie interpretovať vzhľadom na povahu hlásení a očakávané matúce faktory. Bežné prejavy zahŕňajú nízke libido, erektilnú dysfunkciu a amenoreu, ktoré sú uvedené v časti 4.8 v najčastejšie hodnotených SmPC. Pravdepodobný mechanizmus účinku, už uvedené body a relevantné literárne publikácie, poskytujú dostatočný dôvod na odporúčanie aktualizovať časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností liekov obsahujúcich metadón. Túto aktualizáciu preto odporúča PRAC aj pre levometadón.

Hypoglykémia

Počas sledovaného obdobia boli uverejnené vedecké články zdôrazňujúce závažné prípady hypoglykémie v súvislosti s predávkovaním metadónom alebo so zvyšovaním dávky, pričom z niektorých je zjavná veľká súvislosť medzi expozíciou metadónu a znížením hladiny glukózy v krvi a významne zvýšenou mierou hypoglykémie. Zdá sa, že účinok je porovnateľný pri intravenóznom aj perorálnom podaní metadónu. Je zrejmá zreteľná krivka závislosti odpovede od dávky a podobné účinky neboli pozorované pre iné opioidy, čo naznačuje, že tento účinok môže byť špecifický pre metadón. Relatívne dlhý polčas metadónu v porovnaní s inými opioidmi môže naznačovať mechanizmus súvisiaci s jeho stálym účinkom na os HPA, aj keď je potrebné to ďalej skúmať. Vzhľadom na veľký počet publikácií v sledovanom období, ktoré poukazujú na závažné prípady hypoglykémie v súvislosti s predávkovaním metadónom alebo so zvyšovaním dávky, sa odporúča aktualizovať časť 4.4, 4.8 a 4.9 SmPC (a zodpovedajúce časti PIL) uvedením informácie o hypoglykémii. Túto aktualizáciu preto odporúča PRAC aj pre levometadón.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre levometadón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) levometadón je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce levometadón, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

1. Toxicita opioidov u dojčiat vystavených pôsobeniu prostredníctvom materského mlieka

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6 Dojčenie

Levometadón sa v nízkych koncentráciách vylučuje do materského mlieka.

Pokiaľ ide o levometadón (racemická zmes levometadónu a dextrometadónu), pri rozhodovaní o odporúčaní dojčenia je potrebné vziať do úvahy odborné stanovisko klinického špecialistu a má sa zohľadniť, či žena používa stabilnú udržiavaciu dávku levometadónu a či pokračuje v používaní nepovolených látok. Ak sa zvažuje dojčenie, dávka levometadónu má byť čo najnižšia. Predpisujúci lekári majú dojčiacim ženám odporučiť, aby sledovali dojčené dieťa kvôli výskytu sedatívnych účinkov a dýchacím ťažkostiam a aby v prípade ich výskytu ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Hoci množstvo levometadónu vylúčeného do materského mlieka nie je dostatočné na úplné potlačenie abstinenčných príznakov u dojčených detí, môže zmierniť závažnosť novorodeneckého abstinenčného syndrómu. Ak je potrebné prerušiť dojčenie, má sa tak urobiť postupne, pretože pri náhlom prerušení môže dôjsť k zosilneniu abstinenčných príznakov u dojčeného dieťaťa.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Tehotenstvo a dojčenie

Ak počas <užívania levometadónu> <liečby levometadónom> dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom, pretože levometadón môže mať vplyv na vaše dieťa. Sledujte svoje dieťa, či sa u neho nevyskytnú neobvyklé prejavy a príznaky, ako je zvýšená ospalosť (vyššia ako obvykle), ťažkosti s dýchaním alebo problémy s rovnováhou. Ihneď sa obráťte na lekára, ak u dieťaťa spozorujete niektorý z týchto príznakov.

2. Adrenálna insuficiencia

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Adrenálna insuficiencia

Opioidy môžu spôsobovať reverzibilnú adrenálnu insuficienciu, ktorá vyžaduje monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. Medzi príznaky adrenálnej insuficiencie môže patriť nevoľnosť, vracanie, strata chuti do jedla, únava, slabosť, závrat alebo nízky krvný tlak.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Upozornenia a opatrenia

Ak sa u vás počas užívania <názov lieku> vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- **slabosť, únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie alebo nízky krvný tlak. Môže to byť príznak toho, že nadobličky produkujú príliš málo hormónu kortizol, a možno budete musieť užívať náhradu tohto hormónu.**

3. Zníženie hladiny pohlavných hormónov

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Zníženie hladiny pohlavných hormónov a zvýšenie hladiny prolaktínu

Dlhodobé užívanie opioidov môže byť spojené so znížením hladiny pohlavných hormónov a zvýšením hladiny prolaktínu. Medzi príznaky patrí znížené libido, impotencia alebo amenorea.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Upozornenia a opatrenia

Dlhodobé užívanie opioidov môže spôsobiť zníženie hladiny pohlavných hormónov a zvýšenie hladiny hormónu prolaktín. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je znížené libido, impotencia alebo vynechávanie menštruácie (amenorea).

4. Interakcie so sérotonergickými liekmi

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Sérotonergické lieky

Sérotonínový syndróm sa môže vyskytnúť pri súbežnom podávaní metadónu (racemická zmes levometadónu a dextrometadónu) s petidínom, inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) a liečivami ovplyvňujúcimi hladinu sérotonínu, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva (TCA). Medzi príznaky sérotonínového syndrómu môžu patriť zmeny psychického stavu, autonómna nestabilita, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Iné lieky a <názov lieku>

Riziko vedľajších účinkov sa zvyšuje, ak užívate levometadón súbežne s liekmi proti depresii (ako je citalopram, duloxetín, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, venlafaxín, amitriptylín, klomipramín, imipramín, nortriptylín). Kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky:

- **zmeny duševného stavu (napr. nepokoj, halucinácie, kóma),**
- **rýchly srdcový tep, nestabilný krvný tlak, horúčka,**
- **prehnané reflexy, zhoršená koordinácia, stuhnutosť svalov,**
- **žalúdočno-črevné príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka).**

5. Hypoglykémia

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Hypoglykémia

V súvislosti s predávkovaním metadónom (racemická zmes levometadónu a dextrometadónu) alebo so zvyšovaním dávky bola pozorovaná hypoglykémia. Pri zvyšovaní dávky sa odporúča pravidelné monitorovanie glykémie (pozri časť 4.8 a 4.9).

- Časť 4.8

Trieda orgánových systémov: Poruchy metabolizmu a výživy

Hypoglykémia (frekvencia výskytu neznáme)

- Časť 4.9

Bola hlásená hypoglykémia.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 3 Ak <užijete> <použijete> viac <názov lieku>, ako máte

Môže to viesť k nízkej hladine cukru v krvi.

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Časť výskytu neznáme: nízka hladina cukru v krvi

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh január 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. marec 2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. máj 2020