

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 (PSURs) pre levometadón sú vedecké závery nasledovné:

Ako súčasť paralelného postupu PSUSA a v súlade so súčasnými aktualizáciami informácií o liekoch pre iné opioidy boli vyžadované určité zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku pre metadón. Keďže metadón je racemická zmes levometadónu a dextrometadónu, implementácia zmien pre levometadón sa považuje za opodstatnenú.

Vzhľadom na dostupné údaje o zneužívaní lieku a liekovej závislosti (porucha používania opioidov) z literatúry a aktuálnych hodnotení iných opioidov považuje výbor PRAC za potrebné, aby sa existujúca výstraha týkajúca sa liekovej závislosti a potenciálu pre zneužitie ešte viac zdôraznila. Závislosť nie je konzistentne uvádzaná v časti 4.8 rôznych národných súhrnov charakteristických vlastností lieku. Závislosť sa má uvádzať v časti 4.8 pod triedou orgánových systémov Psychické poruchy všetkých súhrnov charakteristických vlastností lieku. Pre závislosť nie je možné na základe dostupných údajov vypočítať frekvenciu. Preto sa má tam, kde nie je v súčasnosti uvedená frekvencia, pridať závislosť s „neznámou“ frekvenciou.

Vzhľadom na údaje o náhodnom požití v pediatrickej populácii považuje ďalej výbor PRAC úpravy v písomnej informácii pre používateľa na zvýraznenie potenciálu závažných následkov náhodného požitia a dôležitosti vhodného uchovávaní lieku za oprávnené.

Okrem toho na základe údajov zo prípadových hlásení po uvedení lieku na trh a z literatúry, pričom sa vzali do úvahy existujúce informácie v iných informáciách o lieku, považuje výbor PRAC aktualizácie časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku na uvedenie interakcií s gabapentionoidmi a kanabinoidmi, s príslušnými aktualizáciami písomnej informácie pre používateľa, za oprávnené.

Vzhľadom na dostupné údaje o toxickej leukoencefalopatii v kontexte predávkovania metadónom z literatúry považuje výbor PRAC zmeny v časti 4.9 na odzrkadlenie toho stavu ako príznaku akútneho predávkovania za oprávnené.

Výbor PRAC ďalej na základe dostupných údajov o riziku výskytu centrálného spánkového apnoe (*Central Sleep Apnoea*, CSA) z literatúry a spontánnych hlásení a pravdepodobného mechanizmu účinku považuje príčinný vzťah medzi levometadónom a centrálnym spánkovým apnoe za pravdepodobnú možnosť a aktualizácie častí 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, s príslušnými aktualizáciami písomnej informácie pre používateľa, považuje za oprávnené.

Koordinačná 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 toho 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)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.2 (tam, kde je levometadón schválený na indikáciu liečby bolesti)

Spôsob podávania

...

Liečebné ciele a ukončenie liečby

Pred začatím liečby s [názov lieku] sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a liečebných cieľov v súlade so smernicami liečby bolesti. Počas liečby sa má udržiavať častý kontakt medzi lekárom a pacientom na hodnotenie potreby pokračovania v liečbe, zváženie ukončenia liečby a v prípade potreby na úpravu dávkovania. Ak pacient už nepotrebuje liečbu levometadónom, odporúča sa znižovať dávku postupne na zabránenie abstinenčným príznakom (pozri časť 4.4). Ak nie je prítomná adekvátna kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Časť 4.4 (všetky rozhodnutia o registrácii, ak nie je uvedené inak)

Závislosť/tolerancia **Porucha používania opioidov (zneužitie a závislosť)**

Levometadón je **opioidné** ~~narkotické~~ analgetikum a je sám o sebe vysoko návykový. Má dlhý polčas a preto sa môže akumulovať. Jedna dávka, ktorá vedie k úľave od príznakov, môže v prípade, že sa denne opakuje, viesť k akumulácii a možnému úmrtiu.

Tolerancia a závislosť sa môžu vyskytnúť podobne ako s morfínom.

Tak ako pri iných opioidoch sa môže po opakovanom podávaní levometadónu vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

(Nasledujúce dva odstavce sú aplikovateľné tam, kde je levometadón schválený na indikáciu liečby bolesti)

Ak sa používa na liečbu bolesti, môže opakované používanie [názov lieku] viesť k poruche používania opioidov (Opioid Use Disorder, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vývoja OUD.

Pred začatím liečby s [názov lieku] a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom liečebné ciele a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient tiež informovaný o rizikách a prejavoch OUD. Pacientov treba poučiť, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú takéto prejavy.

Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie [názov lieku] môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vývoja poruchy používania opioidov je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou (rodičia alebo súrodenci) anamnézou poruchy používania omamných látok (vrátane poruchy požívania alkoholu), u aktuálnych fajčiarov alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch mentálneho zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť alebo poruchy osobnosti).

Pacientov bude potrebné sledovať kvôli prejavom správania vyhl'adávanie lieku (napr. príliš skoré požiadavky na doplnenie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežne používaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). Pre pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zvážiť konzultácia u odborníka na závislosti.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálneho spánkového apnoe (Central Sleep apnoea, CSA) a hypoxémie počas spánku. Používanie opioidov zvyšuje v závislosti od dávky riziko CSA. U pacientov, u ktorých sa vyskytne CSA, sa má zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

Časť 4.5

Má sa pridať nasledujúca interakcia:

Súbežné používanie opioidov a gabapentinoïdov (gabapentín a pregabalín) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a smrti.

.....

Kanabidiol

Súbežné podávanie kannabidiolu môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám metadónu.

Časť 4.8

Trieda orgánových systémov Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Syndróm centrálneho spánkového apnoe (s kategóriou frekvencie Neznáme).

Trieda orgánových systémov Psychické poruchy:

Závislosť (s kategóriou frekvencie Neznáme, ak ešte nie je uvedená iná kategória frekvencie).

Časť 4.9

Pri predávkovaní metadónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2.

Upozornenia a opatrenia

~~Myslite na to, že dlhodobé používanie levometadónu môže viesť k tolerancii na liek a fyzickej a psychickej závislosti na levometadóne. Ak máte akékoľvek obavy, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podá tento liek.~~

Tolerancia, závislosť a návyk

Tento liek obsahuje levometadón, ktorý je opioidným liekom. Opakované používanie opioidov môže viesť k tomu, že liek bude menej účinný (zvyknete si naň, čo je známe ako tolerancia). Opakované používanie [názov lieku] môže tiež viesť k závislosti, zneužívaniu a návyku, čo môže viesť k život ohrozujúcemu predávkovaniu. (Nasledujúca veta je aplikovateľná tam, kde je levometadón schválený na indikáciu liečby bolesti) Riziko týchto vedľajších účinkov sa môže zvýšiť s vyššou dávkou a dlhšou dobou používania.

Pri závislosti alebo návyku môžete pociťovať, že už nemáte pod kontrolou, koľko lieku potrebujete užiť a ako často ho musíte užívať. (Nasledujúca veta je aplikovateľná tam, kde je levometadón schválený na indikáciu liečby bolesti) Ak sa používa na liečbu bolesti, môžete

pociťovať, že musíte pokračovať v užívaní lieku, aj keď vám to už nepomáha pri úľave od bolesti.

Riziko vzniku závislosti alebo návyku je u rôznych ľudí odlišné. Môžete mať vyššie riziko vzniku závislosti alebo návyku na {názov lieku} ak:

- ste vy alebo niekto vo vašej rodine niekedy zneužívali alebo boli závislí na alkohole, liekoch na predpis alebo nelegálnych drogách („závislosť“),

- ste fajčiar,

- ste niekedy mali problémy s náladou (depresiu, úzkosť alebo poruchu osobnosti) alebo ste sa liečili u psychiatra na iné mentálne choroby.

Ak počas užívania {názov lieku} spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich prejavov, môže to znamenať, že ste sa stali závislým alebo návykovým.

- musíte užívať liek dlhšie, ako vám odporučil váš lekár,

- musíte užívať viac, ako je odporúčaná dávka,

- používate liek na iné účely ako je predpísaný, napríklad na „ukľudnenie“ alebo na „zaspávanie“,

- opakovane a neúspešne ste sa pokúsili prestať používať liek alebo kontrolovať jeho používanie,

- keď prestanete užívať liek, cítite sa zle a akonáhle ho znovu užijete, cítite sa lepšie („abstinénčné účinky“)

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov, povedzte to svojmu lekárovi, aby ste sa s ním poradili o najlepšej liečebnej ceste pre vás, vrátane, kedy je vhodné ukončenie liečby a toho, ako ju bezpečne ukončiť (pozri časť 3, Ak prestanete užívať {názov lieku}).

Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [liek]

Upozornenia a opatrenia

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

[názov lieku] môže spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom ako je spánkové apnoe (dýchanie sa počas spánku na chvíľu zastaví) a hypoxémia súvisiaca so spánkom (nízka hladina kyslíka v krvi). Príznaky môžu zahŕňať chvíľkové zastavenie dýchania počas spánku, nočné zobúdzanie kvôli dýchavičnosti, ťažkosti s udrжанím spánku alebo nadmerná únava počas dňa. Ak vy alebo iná osoba spozorujete tieto príznaky, kontaktujte svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie dávky.

Iné lieky a [názov lieku]

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

.....

Kanabidiol (liek na liečbu epileptických záchvatov)

Gabapentín a pregabalín (lieky používané na liečbu epilepsie, nervovej bolesti alebo úzkosti), môžu zvýšiť riziko predávkovania opioidmi a útlmu dýchania (ťažkosti s dýchaním), čo môže ohroziť váš život.

Časť 3. Ako užívať [názov lieku]

<Vždy <užívajte> <používajte> tento liek presne tak, ako vám povedal váš <lekár> <,> <alebo> <lekárnik>. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho <lekára> <alebo> <lekárnika>.>

(Nasledujúca veta je aplikovateľná tam, kde je levometadón schválený na indikáciu liečby bolesti)

Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby s vami váš lekár preberie, čo môžete od používania {názov lieku} očakávať, kedy a ako ho máte užívať, kedy máte kontaktovať lekára a kedy ho musíte prestať užívať (pozri tiež Ak prestanete užívať {názov lieku}).

...

Ak užijete viac, ako máte

Ak užijete príliš veľké množstvo levometadónu, môže sa u vás vyskytnúť nasledujúce:

...

...

– mozgová porucha (známa ako toxická leukoencefalopatia)

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Neznáma frekvencia: **(ak ešte nie je uvedená iná frekvencia):**

Môžete sa stať závislým na (názov lieku) (viac informácií nájdete v časti 2 Upozornenia a opatrenia)

Spánkové apnoe (dýchanie sa počas spánku na chvíľu zastaví)

Časť 5. Ako uchovávať [názov lieku]

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.. **Tento liek uchovávajte na bezpečnom a zaistenom mieste, kde sa k nemu iné osoby nemajú prístup. U ľudí, ktorým nebol predpísaný, môže spôsobiť závažné poškodenie a môže byť pre nich smrteľný.**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh január 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marec 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. máj 2023