

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 metadón sú vedecké závery nasledovné:

Toxicita opioidov u dojčiat vystavených pôsobeniu cez materské mlieko

V publikovanej literatúre sú uvedené prípady závažných nežiaducich udalostí hlásených u dojčiat, ktoré boli vystavené metadónu cez materské mlieko. Celkový počet hlásených prípadov toxicity a konkrétne smrteľných prípadov u dojčiat je stále veľmi nízky a je veľmi ťažké stanoviť príčinnú súvislosť vzhľadom na viaceré iné matúce alebo predispozičné faktory. Uvedené prípady sa nepovažujú za dostatočný základ na akúkoľvek aktualizáciu informácií o liekoch v tejto súvislosti. Napriek tomu nie je v informáciách o liekoch bežne uvedené odporúčanie týkajúce sa minimalizácie rizika pre matky súvisiace so sledovaním nežiaducich udalostí u dojčiat, pričom len v prípade niektorých liekov je uvedená potreba sledovať výskyt sedácie. Napriek obmedzenosti dostupných údajov sa považuje za racionálne aktualizovať informácie o liekoch z hľadiska používania počas dojčenia s cieľom poskytnúť dojčiacim matkám konzistentné usmernenie týkajúce sa potreby dôsledného monitorovania počas dojčenia detí.

Interakcie so sérotonergickými liekmi

Zohľadnil sa aj rastúci počet publikácií, v ktorých sa opisuje sérotonínový syndróm u ľudí používajúcich metadón, a v týchto prípadoch nemožno vylúčiť úlohu metadónu. Syntetické piperidínové opioidy, ako je metadón, sú okrem toho slabé inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, čo môže viesť k zvýšeniu hladín sérotonínu. Na základe týchto údajov sa navrhuje aktualizácia časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku (a zodpovedajúcej časti písomnej informácie pre používateľa).

Insuficiencia nadobličiek

Vo vedeckej literatúre boli publikované viaceré pravdepodobné mechanizmy pre metadónom vyvolanú insuficienciu nadobličiek, ktoré naznačujú, že podávanie opioidov môže pôsobiť na dráhy medzi hypotalamom a hypofýzou a súvisieť so zníženou glukokortikoidovou odpoveďou na akútne aktivovanie osi HPA. Uvoľňovanie kortizolu stimulované hormónom ACTH bolo výrazne nižšie u chronických používateľov metadónu, čo naznačuje, že chronické používanie opioidov môže oslabiť systém ACTH/betaendorfin a vyvolať tak sekundárny hypoadrenalizmus. Odporúča sa aktualizovať časť 4.4 vo všetkých súhrnoch charakteristických vlastností liekov a zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať písomnú informáciu pre používateľa tak, aby sa uviedlo upozornenie, že opioidné analgetiká môžu spôsobiť reverzibilnú insuficienciu nadobličiek, pri ktorej je potrebné monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi.

Zníženie hladiny pohlavných hormónov

Údaje naznačujú, že väčšina opioidov, ak sa používajú dlhodobo, dokáže vyvolať hypogonadizmus s príznakmi sexuálnej dysfunkcie alebo bez nich. Medzi bežné prejavy patria nízke libido, erektilná dysfunkcia a amenorea, ktoré sú uvedené v časti 4.8 vo väčšine posúdených súhrnov charakteristických vlastností liekov. Pravdepodobný mechanizmus účinku, už uvedené body a príslušné literárne publikácie poskytujú dostatočné dôvody na to, aby sa odporúčala aktualizácia časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností liekov obsahujúcich metadón, a zodpovedajúca aktualizácia písomnej informácie pre používateľa.

Hypoglykémia

Počas sledovaného obdobia bolo vydaných viacero publikácií poukazujúcich na závažné prípady hypoglykémie v súvislosti s nadmernou alebo zvyšovanou dávkou metadónu, pričom v niektorých prípadoch bola zaznamenaná výrazná spojitosť medzi expozíciou metadónu a hypoglykégiou. Je zrejmá zreteľná krivka závislosti odpovede od dávky a v prípade iných opioidov sa podobné účinky nezaznamenali. Odporúča sa preto aktualizovať časti 4.4, 4.8 a 4.9 súhrnu charakteristických vlastností liekov a zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať písomnú informáciu pre používateľa v časti týkajúcej sa hypoglykémie.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre metadón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) metadón 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 metadón, 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 liek
(registrované lieky)**

Odporúčajú sa nasledujúce zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich metadón, ktoré sa absorbujú systémovo (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~):

1. Toxicita opioidov pre dojčatá vystavené pôsobeniu cez materské mlieko

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6 Dojčenie

Metadón sa v nízkych koncentráciách vylučuje do materského mlieka. Pri rozhodovaní o odporúčaní dojčenia je potrebné vziať do úvahy stanovisko odborné stanovisko klinického špecialistu a má sa zohľadniť, či žena používa stabilnú udržiavaciu dávku metadónu a či pokračuje v používaní nepovolených látok. Ak sa zvažuje dojčenie, dávka metadónu má byť čo najnižšia. Predpisujúci lekári majú odporučiť dojčiacej žene, aby sledovala dojčené dieťa kvôli výskytu sedatívnych účinkov a ťažkostí s dýchaním a aby v prípade ich výskytu ihneď vyhľadala lekársku pomoc. Hoci množstvo metadónu 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 používania metadónu dojčíte alebo ak plánujete dojiť, poraďte sa so svojím lekárom, pretože metadón 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 ktorýkoľvek z týchto príznakov.

2. Insuficiencia nadobličiek

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Insuficiencia nadobličiek

Opioidné analgetiká môžu spôsobovať reverzibilnú insuficienciu nadobličiek, pri ktorej je potrebné monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. Medzi symptómy insuficiencie nadobličiek 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 akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **slabosť, únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie alebo nízky krvný tlak. Môže to byť príznak toho, že sa v nadobličkách vytvára 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 opioidných analgetík môže byť spojené so znížením hladiny pohlavných hormónov a zvýšením hladiny prolaktínu. Medzi symptómy patrí pokles libida, impotencia alebo amenorea.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Upozornenia a opatrenia

Dlhodobé užívanie tohto lieku môže viesť k zníženiu hladiny pohlavných hormónov a zvýšeniu hladín hormónu prolaktín. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je pokles sexuálnej túžby (libida), 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 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 príznaky.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Iné lieky a <názov lieku>

Riziko vedľajších účinkov sa zvyšuje, ak užívate metadón súbežne s liekmi proti depresii (ako sú 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 tep srdca, nestabilný krvný tlak, horúčka.**
- **zosilnenie reflexov, narušená koordinácia, stuhnutosť svalov.**
- **žalúdočno-črevné príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka).**

5. Hypoglykémia

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Hypoglykémia

Hypoglykémia bola pozorovaná v súvislosti s nadmernou alebo zvyšovanou dávkou metadónu. Pri zvyšovaní dávky sa odporúča pravidelné sledovanie 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

Častosť 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. marca 2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. mája 2020