

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za levometadon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V okviru vzporednega postopka PSUSA in v skladu z nedavnimi posodobitvami informacij o zdravilu za druge opioide so bile zahtevane nekatere spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila za metadon. Glede na to, da je metadon racemna zmes levometadona in dekstrometadona, je smiselno, da uvedemo spremembe tudi za levometadon.

Glede na razpoložljive podatke o zlorabi zdravila in odvisnosti od zdravila (motnja uporabe opioidov) iz literature in nedavnih ocen PSUSA za druge opioide odbor PRAC meni, da je treba obstoječe opozorilo o odvisnosti od zdravila in morebitni zlorabi dodatno okrepiti. V poglavju 4.8 različnih nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila odvisnost ni dosledno navedena. Odvisnost je treba navesti v poglavju 4.8 pod organskim sistemom »Psihiatrične motnje« v vseh povzetkih glavnih značilnosti zdravila. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izračunati pogostnosti odvisnosti. Zato je treba na trenutnem seznamu brez navedene pogostnosti dodati odvisnost z »neznano« pogostnostjo.

Glede na razpoložljive podatke o nenamernem zaužitju pri pediatrični populaciji odbor PRAC nadalje meni, da so spremembe navodila za uporabo upravičene, saj je treba poudariti morebitne resne posledice nenamernega zaužitja in pomembnost ustreznega shranjevanja.

Poleg tega na podlagi podatkov iz poročil o primerih po začetku trženja zdravila in literature ter glede na obstoječe navedbe v informacijah o zdravilu za druga zdravila odbor PRAC meni, da so posodobitve poglavja 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila utemeljene, saj je treba opozoriti na medsebojno delovanje z gabapentinoidi in kanabinoidi, z ustreznimi posodobitvami navodila za uporabo.

Glede na razpoložljive podatke o toksični levkoencefalopatiji v primeru prevelikega odmerjanja metadona iz literature odbor PRAC meni, da so posodobitve poglavja 4.9 utemeljene, saj je treba opozoriti na ta simptom akutnega prevelikega odmerjanja.

Glede na razpoložljive podatke o tveganju centralne spalne apneje (CSA – central sleep apnea) iz literature in spontanah poročil ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC nadalje meni, da je vzročna povezava med levometadonom in centralno spalno apnejo razumno možna ter meni, da so posodobitve poglavja 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter ustrezne posodobitve navodila za uporabo utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za levometadon skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) levometadon, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo levometadon, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.2 (kjer ima levometadon odobreno indikacijo za zdravljenje bolečine)

Način uporabe

Cilji in prekinitev zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja s/z [ime zdravila] se je treba z bolnikom pogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem je potreben pogost stik z bolnikom, da zdravnik oceni potrebo po nadaljnjem zdravljenju, prekinitvi zdravljenja ter prilagoditvi odmerjanja, v kolikor je to potrebno. Če bolnik ne potrebuje več zdravljenja z levometadonom, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka za preprečevanje odtegnitvenih simptomov (glejte poglavje 4.4). Če zdravilo ne zagotavlja ustreznega nadzora bolečine, je treba razmisliti o morebitni toleranci in napredovanju osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Poglavje 4.4 (vsa dovoljenja za promet, če ni navedeno drugače)

Zasvojenost/toleranca/odvisnost **Motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)**

Levometadon je **opioidni** narkotični-analgetik in sam po sebi povzroča močno zasvojenost. Zaradi dolge razpolovne dobe se lahko začne kopičiti. Enkratni odmerek, ki olajša simptome, lahko v primeru vsakodnevnne uporabe povzroči kopičenje in celo smrt.

Lahko se pojavita toleranca in odvisnost kot pri morfinu.

Kot pri drugih opioidih se po večkratni uporabi levometadona lahko razvijejo toleranca, fizična in/ali psihološka odvisnost.

(Naslednja dva odstavka veljata, kjer ima levometadon odobreno indikacijo za zdravljenje bolečine)

Pri uporabi za zdravljenje bolečine lahko večkratna uporaba zdravila [ime zdravila] povzroči motnjo uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opioidi lahko povečata tveganje za pojav OUD.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] in med zdravljenjem se je treba z bolnikom pogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu za prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika prav tako obvestiti o tveganjih in znakih OUD. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na zdravnika.

Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzročita preveliko odmerjanje in/ali smrt.

Tveganje za pojav motnje uporabe opioidov je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (pri starših ali sorojencih) motnje uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka, ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. hujša depresija, anksioznost in osebnotne motnje).

Bolnike je treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje prošnje za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihoaktivnih zdravil (npr. benzodiazepinov). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s strokovnjakom za zasvojenost.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju celokupnega odmerka opioidov.

Poglavje 4.5

Dodati je treba naslednje medsebojno delovanje:

Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoïdov (gabapentina in pregabalina) poveča tveganje prevelikega odmerjanja opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Kanabidiol

Sočasna uporaba kanabidiola lahko povzroči povečane koncentracije metadona v plazmi.

Poglavje 4.8

Organski sistem »Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora«:

Sindrom centralne spalne apneje (s kategorijo pogostnosti »Neznana«).

Organski sistem »Psihiatrične motnje«:

Odvisnost (s kategorijo pogostnosti »Neznana«, razen če ni že navedena druga pogostnost).

Poglavje 4.9

Pri prevelikem odmerjanju metadona so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Upoštevajte, da dolgotrajna uporaba levometadona lahko povzroči toleranco za zdravilo in tako fizično kot tudi psihično zasvojenost z levometadonom. V primeru kakršnih koli pomislekov se pogovorite z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje levometadon, ki je opioidno zdravilo. Večkratna uporaba opioidov lahko povzroči manjšo učinkovitost zdravila (zdravila se navadite oz. se pojavi toleranca). Večkratna uporaba zdravila [ime zdravila] prav tako lahko povzroči odvisnost, zlorabo in zasvojenost, ki lahko povzroči smrtno nevarno preveliko odmerjanje. (Naslednji stavek velja, kjer ima levometadon odobreno indikacijo za zdravljenje

bolečine) Tveganje teh neželenih učinkov se lahko poveča z večjim odmerkom in daljšim trajanjem uporabe.

Odvisnost ali zasvojenost lahko povzročita občutek, da ne morete več nadzirati, koliko zdravila morate vzeti ali kako pogosto ga morate vzeti. (Naslednji stavek velja, kjer ima levometadon odobreno indikacijo za zdravljenje bolečine) Če zdravilo uporabljate za zdravljenje bolečine, boste morda čutili, da morate nadaljevati z jemanjem zdravila, čeprav vam ne pomaga pri zdravljenju bolečine.

Tveganje pojava odvisnosti ali zasvojenosti se razlikuje od osebe do osebe. Morda imate večje tveganje za pojav odvisnosti ali zasvojenosti od zdravila {ime zdravila}, če:
- ste vi ali kdor koli v vaši družini kdaj koli zlorabljali ali bili odvisni od alkohola, zdravil na recept ali prepovedanih drog (»zasvojenost«);

- kadite;

- ste kadar koli imeli težave z razpoloženjem (depresija, anksioznost ali osebna motnja) ali ste se zdravili pri psihiatru zaradi drugih duševnih bolezni.

Če med jemanjem zdravila {ime zdravila} opazite katerega koli izmed naslednjih znakov, je to lahko znak, da ste postali odvisni ali zasvojeni:

- zdravilo morate jemati dlje, kot vam je svetoval zdravnik;

- vzeti morati večji odmerek od predpisanega;

- zdravilo uporabljate iz razlogov, ki niso predpisani, na primer, »da ostanete mirni« ali »da vam pomaga pri spancu«;

- uporabo tega zdravila ste že večkrat neuspešno poskušali opustiti ali omejiti;

- ko prenehate jemati zdravilo, se počutite slabo, ko pa zdravilo začnete ponovno jemati, se počutite bolje (»odtegnitveni učinki«).

Če opazite katerega koli izmed teh znakov, se pogovorite z zdravnikom o najboljšem načinu zdravljenja za vas, vključno s primernim časom prekinitve zdravljenja in načinom varne prekinitve (glejte poglavje 3, »Če prenehate jemati zdravilo {ime zdravila}«).

Kaj morate vedeti, preden vzamete zdravilo [zdravilo]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči s spanjem povezane motnje dihanja, na primer spalno apnejo (prekinitve dihanja med spanjem) in s spanjem povezano hipoksemijo (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo prekinitve dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, težave pri vzdrževanju spanca ali prekomerno zaspanost čez dan. Če opazite katerega koli od teh simptomov, ali če to opazijo drugi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju odmerka.

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Obvestite zdravnika, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

.....

kanabidiol (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov);

gabapentin in pregabalin (zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje epilepsije, bolečine v živčevju ali anksioznosti), ki lahko povečata tveganje za preveliko odmerjanje opioidov in respiratorno depresijo (težave z dihanjem) ter sta lahko smrtno nevarni.

Poglavje 3. Kako jemati [ime zdravila]

<Pri <jemanju> <uporabi> tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika <ali farmacevta>. Če ste negotovi, se posvetujte s/z <zdravnikom <ali> <farmaceutom>.>
(Naslednji stavek velja, kadar ima levometadon odobreno indikacijo za zdravljenje bolečine)

Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovarjal o tem, kaj lahko pričakujete od uporabe zdravila {ime zdravila}, kdaj in kako dolgo ga morate jemati, kdaj se morate obrniti na zdravnika in kdaj ga morate prenehati jemati (glejte tudi »Če prenehate jemati zdravilo {ime zdravila}«).

...

Če ste vzeli večji odmerek zdravila, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč levometadona, se vam lahko pojavijo naslednji simptomi:

...

...

- možganska motnja (znana kot toksična levkoencefalopatija).

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost: (razen če ni pogostnost že navedena):

Lahko postanete odvisni od zdravila (ime zdravila) (za več informacij glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«)

Spalna apneja (prekinitve dihanja med spanjem)

Poglavje 5. Shranjevanje zdravila [ime zdravila]

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! **Zdravilo shranjujte na varnem in zaščitenem mestu, kjer do njega ne morejo dostopati drugi ljudje. Zdravilo lahko povzroči resno škodo in celo smrt, če ga uporabljajo osebe, za katere ni bilo predpisano.**

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2023