

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Z upoštevanjem poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) rednega poročila/poročil o varnosti zdravila (PSUR) za metadon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Toksični učinki opioidov na otroke, izpostavljenih preko materinega mleka

Objavljena literatura vsebuje primere resnih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri dojenčkih, ki so bili metadonu izpostavljeni preko dojenja. Skupno število poročenih primerov toksičnosti in natančneje primerov smrti pri dojenih otrocih, ostaja zelo majhno, določanje vzročnosti pa predstavlja velik izziv, zaradi mnogih drugih nejasnih in predispozicijskih dejavnikov. Predstavljeni primeri niso zadostna podlaga za posodobitev informacij o zdravilu v tem kontekstu. Pa vendar se navodilo za matere v povezavi s spremljanjem pojavnosti neželenih učinkov pri dojenih otrocih v informacijah o zdravilu rutinsko ne navaja; samo pri nekaj zdravilih je izpostavljano, da je treba spremljati sedacijo. Kljub omejenim podatkom, ki so na voljo, velja, da je smiselno posodobiti informacije o zdravilu glede uporabe zdravila med laktacijo in tako zagotoviti doječim materam dosledna navodila za natančno spremljanje med dojenjem.

Interakcija s serotonergičnimi zdravili

Prav tako je bil ugotovljen večji obseg objavljene literature, v kateri je opisan serotoninški sindrom pri uporabnikih metadona in vloge metadona v teh primerih ni možno izključiti. Poleg tega so sintetični piperidin opioidi, kot je metadon, šibki selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, zaradi česar se lahko povišajo ravni serotonina. Na podlagi tega podatka se predlaga posodobitev poglavja 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila (in ustreznega poglavja v navodilu za uporabo).

Adrenalna insuficienca

V strokovni literaturi so objavljeni prispevki o več verjetnih mehanizmih za adrenalno insuficienco, ki jo inducira metadon; ti prispevki podpirajo trditev, da lahko dajanje opioidov povzroči medsebojno delovanje s hipotalamus-hipofizno potjo ter ga lahko povežemo z zmanjšanim odzivom glukokortikoida na akutno aktivacijo osi hipotalamus, hipofiza in nadledvična žleza. Sproščanje kortizola, ki ga povzroči ACTH, je bilo pomembno manjše pri kroničnih uporabnikih metadona, kar nakazuje, da lahko kronična uporaba opiatov osiromaši sistem ACTH/beta endorfin ter tako ustvari sekundarni hipoadrenalizem. Priporoči se posodobitev poglavja 4.4 vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila in ustreznega posodobitve navodila za uporabo z opozorilom, da lahko opioidni analgetiki povzročijo reverzibilno adrenalno insuficienco, zaradi česar je potrebno spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi.

Zmanjšanje spolnih hormonov

Po podatkih naj bi bila večina opioidov v primeru dolgotrajne uporabe zmožna inducirati hipogonadizem, z ali brez simptomov spolne disfunkcije. Pogoste manifestacije vključujejo zmanjšan libido, erektilno disfunkcijo in amenorejo in so navedene v poglavju 4.8 večine pregledanih povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Verjetni mehanizem delovanja, že navedene izkušnje pacientov in ustrezne objave v literaturi so zadostna utemeljitev za izdajo priporočila o posodobitvi poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo metadon, in o ustreznih posodobitvi navodila za uporabo.

Hipoglikemija

V časovnem presledku med poročanjem o zdravilu je bilo objavljenih več publikacij, v katerih so bili izpostavljeni resni primeri hipoglikemije, povezanih s prekomernim ali povečanim odmerjanjem

metadona, pri čemer je bila pri nekaterih ugotovljena močna povezava med izpostavitvijo metadonu in hipoglikemijo. Očitna je jasna krivulja odmerka/odziva in o podobnih učinkih niso poročali pri ostalih opioidih. Zato je priporočljivo posodobiti poglavja 4.4, 4.8 in 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno posodobiti navodila za uporabo z navedbo hipoglikemije.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki, ki jih je sprejel Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov o metadonu skupina CMDh sprejme mnenje, da se razmerje med koristjo in tveganjem zdravila (zdravil), ki vsebuje metadon, ne spremeni zaradi predlaganih sprememb podatkov o zdravilu.

CMDh sprejme stališče, da se spremeni dovoljenje (dovoljenja) za promet z zdravilom v okviru te ocene PSUR. Ker imajo trenutno še dodatna zdravila, ki vsebujejo metadon, dovoljenje v EU ali so v postopku pridobivanja dovoljenja v EU, CMDh priporoča, da države članice, za katere to velja, in imetniki dovoljenja/prijavitelji skrbno upoštevajo stališče CMDh.

Priloga II

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

Naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebuje aktivno snov metadon, ki se sistematično absorbirajo, so priporočene (novo besedilo **podčrtano in okrepljena pisava**, izbrisano besedilo ~~prečrtano~~):

1. Toksični učinki opioidov na otroke, izpostavljenih preko materinega mleka

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.6 Laktacija

Metadon se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Pri odločanju o tem ali je dojenje priporočljivo, je treba upoštevati nasvet kliničnega specialista in vzeti v obzir materino prejetje stabilnega vzdrževalnega odmerka metadona in vsakršno stalno uporabo prepovedanih snovi. Če dojenje pride v poštev, mora biti odmerek metadona čim manjši. Predpisovalci morajo doječim materam svetovati, naj opazujejo otroka glede zmanjšanja zavesti zaradi delovanja zdravila in oteženega dihanja ter jim naročiti naj v primeru tovrstnih opažanj takoj poiščejo zdravniško pomoč. Čeprav količina metadona, ki se izloči v materino mleko, ni zadostna, da bi popolnoma zavrla simptome odtegnitve pri dojenih otrocih, lahko zmanjša resnost neonatalnega odtegnitvenega sindroma. Če je potrebna prekinitev dojenja, naj bo ta postopna, saj lahko nenadna odstavitev okrepi simptome odtegnitve pri otroku.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2

Nosečnost in dojenje

Če dojite ali razmišljate o dojenju, se pogovorite z zdravnikom o jemanju metadona, saj lahko metadon učinkuje na dojenčka. Opazujte dojenčka glede nenormalnih znakov ali simptomov, kot so zaspanost (večja kot običajno), težave z dihanjem ali mlahavost. Takoj ko opazite katerega koli od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

2. Adrenalna insuficienca

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Adrenalna insuficienca

Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno adrenalno insuficienco, zaradi česar je potrebno spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi adrenalne insuficienice lahko vključujejo slabost, bruhanje, izgubo apetita, utrujenost, šibkost, omotico ali nizek krvni tlak.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se vam med jemanjem zdravila X pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- šibkost, utrujenost, zmanjšanje apetita, slabost, bruhanje ali nizek krvni tlak. To je lahko simptom nezadostnega izločanja hormona kortizola iz nadledvičnih žlez, kar pomeni, da boste morda potrebovali nadomestno hormonsko zdravljenje.

3. Zmanjšanje spolnih hormonov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Zmanjšanje spolnih hormonov in povečanje ravni prolaktina

Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z znižanjem ravni spolnih hormonov in povišanjem ravni prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi

Med dolgotrajno uporabo se lahko znižajo ravni spolnih hormonov in povišajo ravni hormona prolaktina. posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zmanjšan libido, impotenca ali izostanek menstruacije (amenoreja).

4. Interakcija s serotonergičnimi zdravili

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.5

Serotonergična zdravila:

Serotonergični sindrom se lahko pojavi pri sočasnem jemanju metadona s petidinom, zaviralci monoaminske oksidaze (MAO) in serotoninskimi učinkovinami, kot so selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), neselektivni zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe psihičnega stanja, avtonomna nestabilnost, nevromuskularne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 – Druga zdravila in metadon

Tveganje neželenih učinkov se poveča, če metadon uporablja sočasno z antidepresivi (kot so citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, amitriptilin, klomipramin, imipramin, nortriptilin). Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavijo simptomi, kot so:

- **spremenjeno psihično stanje (npr. agitacija, halucinacije, koma)**
- **pospešen utrip srca, nestabilen krvni tlak, vročina**
- **pretirani refleksi, oslABLJena koordinacija, zatrdelost mišic**
- **gastrointestinalni simptomi (npr. slabost, bruhanje, diareja)**

5. Hipoglikemija

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Hipoglikemija

O hipoglikemiji so poročali v povezavi s prekomernim odmerjanjem ali povečanim odmerjanjem metadona. Redno spremljanje ravni krvnega sladkorja se priporoča med večanjem odmerka metadona (glejte poglavji 4.8 in 4.9)

Poglavje 4.8

Metabolizem in motnje hranjenja SOC

Hipoglikemija (pogostnost neznana).

Poglavje 4.9

Poročali so o hipoglikemiji.

Navodilo za uporabo

Poglavje 3 – Če vzamete več zdravila X, kot bi smeli,

lahko pride do **nizke ravni krvnega sladkorja**

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

Pogostnost neznana: nizek krvni sladkor

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine, januar 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	15. marec 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)	14. maj 2020