

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro metadon byly přijaty tyto vědecké závěry:

Toxicita opioidů pro kojence vystavené působení přes mateřské mléko

V publikované literatuře jsou uvedeny případy závažných nežádoucích účinků hlášených u kojenců, kteří byli vystaveni metadonu přes mateřské mléko. Celkový počet hlášených případů toxicity a obzvláště úmrtí u kojenců zůstává extrémně nízký. Stanovení kauzální souvislosti je vzhledem k velkému počtu zavádějících nebo predispozičních faktorů velmi náročné. Předložené případy nejsou v tomto ohledu považovány za dostatečné pro jakoukoli aktualizaci informací o přípravku. Nicméně informace o minimalizaci rizik pro matky v souvislosti s monitorováním nežádoucích účinků u kojených dětí nejsou v informacích o přípravku běžně přítomny. Pouze některé léčivé přípravky zdůrazňují potřebu sledování sedace. Z hlediska užívání léčivého přípravku během kojení s cílem poskytnout kojícím matkám konzistentní pokyny pro potřeby důsledného sledování kojenců, je aktualizace informací o přípravku, i přes limity dostupných údajů, považována za obezřetnou.

Interakce se serotonergními léčivými

Byl zaznamenán zvýšený počet publikací, popisujících serotoninový syndrom u uživatelů metadonu, kdy vliv metadonu nemohl být vyloučen. Syntetické piperidinové opioidy, jako je metadon, jsou navíc slabé inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, což může vést ke zvýšení hladin serotoninu. Na základě těchto údajů je navržena aktualizace bodu 4.5 SmPC (souhrnu údajů o přípravku) a odpovídajících bodů příbalové informace.

Adrenální nedostatečnost

V medicínské literatuře bylo publikováno několik přesvědčivých mechanismů pro metadonem vyvolanou adrenální nedostatečnost, které naznačují, že podávání opioidů může ovlivňovat hypotalamicko-hypofýzární dráhu a souviset se sníženou glukokortikoidní odpovědí na akutní aktivaci HPA dráhy. Uvolňování kortizolu stimulované hormonem ACTH bylo výrazně nižší u chronických uživatelů metadonu, což naznačuje, že chronické užívání opiátů může oslabit ACTH/betaendorfinový systém a vyvolat tak sekundární hypoadrenalismus. Doporučuje se aktualizace bodu 4.4 SmPC a aktualizace odpovídajících bodů příbalové informace s upozorněním, že opioidní analgetika mohou způsobovat reverzibilní adrenální nedostatečnost vyžadující monitorování a substituční terapii glukokortikoidy.

Snížení hladiny pohlavních hormonů

Údaje naznačují, že většina dlouhodobě užívaných opioidů, může vyvolat hypogonadismus s příznaky sexuální dysfunkce nebo bez nich. Mezi běžné projevy patří nízké libido, erektilní dysfunkce a amenorea. Tyto projevy jsou uvedeny v bodu 4.8 ve většině posouzených SmPC. Vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku, již uvedených PT-termínů a relevantním literárním publikacím, které dostatečně zdůvodňují potřebu aktualizace informací o přípravku, je doporučena aktualizace bodu 4.4 SmPC a odpovídajících bodů příbalové informace u všech léčivých přípravků obsahujících metadon.

Hypoglykemie

Během sledovaného období bylo vydáno několik publikací upozorňujících na závažné případy hypoglykemie v souvislosti s nadměrnou nebo eskalovanou dávkou metadonu, přičemž v

některých případech byla zaznamenána silná spojitost mezi expozicí metadonu a hypoglykemií. Závislost odpovědi na dávce je evidentní. U jiných opioidů nebyly zaznamenány podobné účinky. Doporučuje se proto aktualizovat body 4.4, 4.8 a 4.9 SmPC za použití PT-termínu hypoglykemie a odpovídajícím způsobem aktualizovat příbalovou informaci.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se metadonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících metadon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem metadonu, nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Doporučují se následující změny v informacích o léčivých přípravcích obsahujících účinnou látku metadon, které jsou systémově absorbovány (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý):

1. Toxicita opioidů pro kojence vystavené působení přes mateřské mléko

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.6 Laktace

Metadon se v nízkých hladinách vylučuje do mateřského mléka. Při rozhodnutí o doporučení kojení je třeba zvážit stanovisko odborného lékaře a zohlednit, zda žena užívá stabilní udržovací dávku metadonu a zda pokračuje v užívání nedovolených látek. Pokud je zvažováno kojení, má být dávka metadonu co nejnižší. Předepisující lékaři mají kojící ženu upozornit, aby sledovala kojence z hlediska sedativních účinků a obtíží s dýcháním a v případě jejich výskytu vyhledala okamžitou lékařskou pomoc. I když množství metadonu vyloučeného do mateřského mléka není dostatečné pro úplné potlačení příznaků z vysazení u kojených dětí, může oslabit závažnost novorozeneckého abstinčního syndromu. Pokud je třeba přerušit kojení, má se tak učinit postupně, protože při náhlém odstavení by mohlo u kojence dojít k zesílení abstinčních příznaků.

Příbalová informace:

Bod 2

Těhotenství a kojení

Pokud během užívání metadonu kojíte nebo plánujete kojit, porad'te se se svým lékařem, protože metadon může mít vliv na vaše dítě. Sledujte dítě, zda se u něj nevyskytnou neobvyklé projevy a příznaky, jako jsou zvýšená ospalost (vyšší než obvykle), potíže s dýcháním nebo ochablost. Ihned se obraťte na lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků.

2. Adrenální nedostatečnost

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Adrenální nedostatečnost

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní adrenální nedostatečnost vyžadující monitorování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky adrenální nedostatečnosti mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

Příbalová informace

Bod 2 Upozornění a opatření

Pokud se u vás během užívání X vyskytne jakýkoliv z následujících příznaků, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka:

- **slabost, únava, nedostatek chuti k jídlu, pocit na zvracení, zvracení nebo nízký krevní tlak. To může být příznak, že vaše nadledviny produkují příliš málo hormonu kortizolu, a možná budete muset užívat hormonální doplněk.**

3. Snížení hladiny pohlavních hormonů

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Snížení hladiny pohlavních hormonů a zvýšení hladiny prolaktinu

Dlouhodobé používání opioidních analgetik může být spojeno se snížením hladin pohlavních hormonů a zvýšením hladiny prolaktinu. Mezi jejich příznaky patří pokles libida, impotence nebo amenorea.

Příbalová informace

Bod 2 Upozornění a opatření

Dlouhodobé používání může vést ke snížení hladin pohlavních hormonů a zvýšení hladiny hormonu prolaktinu. obraťte se na svého lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky, jako jsou pokles sexuální touhy (libida), impotence nebo vynechávání menstruace (amenorea).

4. Interakce se serotonergními léky

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.5

Serotonergní léky:

Serotonergní syndrom se může vyskytnout při současném podávání metadonu s petidinem, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a serotonergními látkami, jako jsou selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva (TCA). Mezi příznaky serotoninového syndromu mohou patřit změny psychického stavu, autonomní nestabilita, neuromuskulární abnormality nebo gastrointestinální příznaky.

Příbalová informace

Bod 2 – Jiné léky a metadon

Riziko vedlejších účinků se zvyšuje, pokud užíváte metadon souběžně s antidepresivy (jako jsou citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin,

amitriptylin, klomipramin, imipramin, nortriptylin). Obrátte se na lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky, jako jsou:

- změny psychického stavu (např. neklid s potřebou pohybu (agitovanost), halucinace, kóma – hluboké bezvědomí),
- rychlý tlukot srdce, nestabilní krevní tlak, horečka,
- zesílení reflexů, narušená koordinace, ztuhlost svalů,
- gastrointestinální příznaky (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem).

5. Hypoglykemie

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Hypoglykemie

V souvislosti s nadměrnou nebo zvýšenou dávkou metadonu byla zaznamenána hypoglykemie. Při zvyšování dávky se doporučuje pravidelné sledování glykemie (viz bod 4.8 a 4.9)

Bod 4.8

Poruchy metabolismu a výživy (SOC)

Hypoglykemie (frekvence Není známo)

Bod 4.9

Byla hlášena hypoglykemie.

Příbalová informace

Bod 3 – Pokud užijete víc, než byste měla

Může to vést k nízké hladině cukru v krvi

Bod 4 - Možné nežádoucí účinky

Frekvence Není známo: nízká hladina cukru v krvi

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. března 2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. května 2020