

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for levomethadon er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

### **Opioidtoksicitet hos spædbørn der eksponeres via modermælk**

På grundlag af PRAC-anbefalingen publiceret i marts 2019 blev markedsføringstilladelsesindehaverne af levomethadon og methadon anmodet om at præsentere en kritisk analyse vedrørende risikoen hos spædbørn, der eksponeres via modermælken. Der findes ikke tilstrækkelig evidens for bivirkninger hos spædbørn, der via modermælken eksponeres for virksomhedernes produkt levomethadon i de tre levomethadon-relaterede tilfælde. Derimod stammer evidensen fra tilfælde, der er publiceret i litteraturen vedr. methadon.

Som beskrevet i den sideløbende vurdering for PSUSA/00002004/201905 indeholder de publicerede data imidlertid tilfælde af alvorlige bivirkninger hos spædbørn, der var eksponeret for methadon gennem modermælken. Det samlede antal rapporterede tilfælde af toksicitet og særligt dødelige tilfælde hos ammede spædbørn er fortsat meget lavt, og en række andre konfunderende eller prædisponerende faktorer gør det kolossalt udfordrende at påvise en årsagssammenhæng. De foreliggende sager anses i den henseende ikke for værende tilstrækkelige til at understøtte en opdatering af produktinformationen. Råd om risikominimering til mødre vedr. monitorering for bivirkninger hos ammede spædbørn er ikke angivet i produktinformationerne med undtagelse af et par produkter, hvor der understreges, at der skal monitoreres for sedation. På trods af de begrænsede data anses det for hensigtsmæssigt at opdatere produktinformationen for methadon (en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon) vedr. anvendelse under amning.

Eftersom det er vist, at levomethadon ligeledes udskilles i modermælk anbefales det desuden at opdatere produktinformationen for levomethadon.

### **Interaktion med serotonerge lægemidler**

I perioden dækket af PSUR'en publicerede FDA en sikkerhedsmeddelelse vedr. serotonin syndrom for hele klassen af smertestillende opioider. En række markedsføringstilladelsesindehavere har på grundlag af FDA-meddelelsen opdateret deres produktinformation. Der blev identificeret tilfælde af serotonin syndrom med methadon i EVDAS, alle rapporterede samtidige lægemidler som f.eks. SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva eller illegale stoffer. En stigende mængde publiceret litteratur omhandlende serotonin syndrom hos methadon-brugere kan ligeledes konstateres, og at methadon spiller en rolle i disse tilfælde, kan ikke udelukkes. Derudover er syntetiske piperidin-opioider (som f.eks. methadon) svage serotoninoptagshæmmere, hvilket kan medføre forhøjede serotonin koncentrationer. På baggrund af disse data er PRAC nået frem til ligeledes at anbefale en opdatering af pkt. 4.5 i SmPC'et og PIL'en for levomethadon, da methadon er en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon.

### **Binyrebarkinsufficiens**

I perioden dækket af PSUR'en publicerede FDA en sikkerhedsmeddelelse vedr. binyrebarkinsufficiens for hele klassen af smertestillende opioider. En række markedsføringstilladelsesindehavere har på grundlag af FDA-meddelelsen opdateret deres produktinformation. Størstedelen af SmPC'erne indeholder en advarsel om risikoen for forværring af adrenokortikal insufficiens hos personer med eksisterende binyrebarkinsufficiens. Der er 8 tilfælde i EVDAS (2 spontane og 6 fra litteraturen), der fremhæver binyrebarkinsufficiens associeret med anvendelsen af methadon.

Evidens fra individuelle sikkerhedsrapporter og publiceret litteratur er begrænset omend der i medicinsk litteratur er publiceret en række plausible mekanismer for methadon-induceret

binyrebarkinsufficiens, som underbygger, at administration af opioider kan interagere med hypofyse- og hypothalamus signalveje og være associeret med nedsat glukokortikoid-respons på akut aktivering af HPA-aksen. ACTH-medieret kortisoludskillelse var signifikant lavere hos kroniske methadon-brugere, hvilket tyder på, at kronisk brug af opioider kan udtømme ACTH-/betaendorfinsystemet. Herved opstår sekundær hypoadrenalisme; 5 afhængige patienter, der blev behandlet med methadon, viste nedsat kortisoludskillelse efter ACTH. Da der er taget lignende tiltag med morfin og på grund af alvorligheden af den potentielle risiko er PRAC nået frem til, at eftersom methadon er en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon, anbefales en opdatering af pkt. 4.4 i SmPC'et (og PILen) for levomethadon med en advarsel om, at opioidanalgetika kan forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, hvilket kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid.

### **Nedsat koncentration af kønshormoner**

I perioden dækket af PSUR'en publicerede FDA en sikkerhedsmeddelelse vedr. nedsat koncentration af kønshormoner for hele klassen af smertestillende opioider. En række markedsføringstilladelsesindehavere har på grundlag af FDA-meddelelsen opdateret deres produktinformation. Opioider, både endogene og eksogene, kan binde til opioidreceptorer (hovedsageligt i hypothalamus og muligvis også i hypofysen og i gonader) og modulere den gonadale funktion. Data tyder på, at de fleste opioider ved længerevarende brug er i stand til at inducere hypogonadisme med eller uden symptomer på seksuel dysfunktion. Data fra spontane rapporter er vanskeligere at tolke på grund af indberetningernes beskaffenhed og forventede konfunderende faktorer. De hyppigste manifestationer omfatter nedsat libido, erektil dysfunktion og amenoré, som er anført i pkt. 4.8 i størstedelen af de vurderede SmPC'er. Den plausible virkningsmekanisme, allerede anførte foretrukne termer og relevante publikationer udgør en tilstrækkelig begrundelse for at anbefale en opdatering af pkt. 4.4 i SmPC'et for methadon-holdige lægemidler. PRAC anbefaler derfor også denne opdatering for levomethadon.

### **Hypoglykæmi**

Der er blevet publiceret en række videnskabelige artikler i rapporteringsperioden, som fremhævede alvorlige tilfælde af hypoglykæmi i forbindelse med overdosis af methadon eller dosisøgning af methadon. Nogle af tilfældene viste en stærk sammenhæng mellem methadoneksponering og nedsat blodglucose og en signifikant øget forekomst af hypoglykæmi. Denne effekt synes at være sammenlignelig for både i.v. og oral administration af methadon. Der er påvist en tydelig dosisresponskurve, og lignende effekt er ikke set med andre opioider, hvilket tyder på at effekten kan være specifik for methadon. Methadons relativt lange halveringstid sammenlignet med andre opioider kan tyde på en virkningsmekanisme, der er forbundet med dets konstante effekt på HPA-aksen. Der er imidlertid behov for yderligere undersøgelser. I lyset af den lange række af publikationer i rapporteringsperioden, som alle fremhævede alvorlige tilfælde af hypoglykæmi i forbindelse med overdosis af methadon eller dosisøgning af methadon, anbefales en opdatering af pkt. 4.4, 4.8 og 4.9 i SmPC'et (og tilsvarende opdateringer i PILen) med den foretrukne term hypoglykæmi. PRAC anbefaler derfor også disse opdateringer for levomethadon.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for levomethadon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder levomethadon forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende levomethadon allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

### **Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

## 1. Opioidtoksicitet hos spædbørn, der eksponeres via modermælk

### Produktresumé

Pkt. 4.6 Amning

**Levomethadon udskilles i modermælk i små mængder.**

For levomethadon bør rådgivning fra en speciallæge indgå i beslutningen om at anbefale amning, og det bør overvejes om kvinden får en stabil vedligeholdelsesdosis af levomethadon, lige som der bør tages højde for eventuel forsæt brug af illegale stoffer. Hvis amning overvejes, bør dosis af levomethadon være så lav som muligt. Den ordinerende læge bør tilråde den ammende kvinde at overvåge spædbarnet for sedation og vejrtrækningsbesvær og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis dette opstår. Selvom den mængde levomethadon, der udskilles i modermælk, ikke er tilstrækkeligt til at undertrykke abstinenssymptomer hos ammede spædbørn, kan den mindske sværhedsgraden af neonatalt abstinenssyndrom. Hvis det er nødvendigt at afbryde amningen, bør dette ske gradvist, da abrupt ammestop kan øge abstinenssymptomer hos spædbarnet.

### Indlægsseddel

Afsnit 2

Graviditet og amning

**Tal med lægen, hvis du ammer eller overvejer at amme dit barn, mens du <tager><er i behandling med> levomethadon, da det kan påvirke dit barn. Du skal overvåge dit barn for unormale tegn og symptomer som f.eks. øget døsighed (mere end normalt), vejrtrækningsbesvær eller svaghed. Kontakt straks lægen, hvis du opdager nogen af disse symptomer.**

## 2. Binyrebarkinsufficiens

### Produktresumé

Pkt. 4.4

### Binyrebarkinsufficiens

**Opioider kan forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, som kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symptomer på binyrebarkinsufficiens kan omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, voldsom træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.**

### Indlægsseddel

Afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får nogen af følgende symptomer, mens du tager X:  
- **Svaghed, voldsom træthed, appetitløshed, kvalme, opkastning eller lavt blodtryk. Det kan være et symptom på, at binyrerne danner for lidt af hormonet kortisol, og du kan muligvis have behov for at tage hormontilskud.**

## 3. Nedsat mængde kønshormon

### Produktresumé

Pkt. 4.4

### Nedsat koncentration af kønshormoner og øget koncentration af prolactin

**Langvarig brug af opioider kan være associeret med nedsat koncentration af kønshormoner og øget koncentration af prolactin. Symptomerne inkluderer nedsat libido, impotens eller amenoré.**

#### **Indlægsseddel**

Afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler

**Langvarig brug af opioider kan medføre nedsat niveau af kønshormoner og et øget niveau af hormonet prolactin. Kontakt lægen, hvis du får symptomer som f.eks. nedsat sexlyst, impotens eller manglende menstruation (amenoré).**

#### 4. Interaktion med serotonerge lægemidler

#### **Produktresumé**

Pkt. 4.5

#### **Serotonerge lægemidler:**

Der kan forekomme serotonin syndrom ved samtidig administration af methadon (en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon) og pethidin, monoaminoxidase (MAO)-hæmmere og serotonerge præparater som f.eks. selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (SNRI'er) og tricykliske antidepressiva (TCA'er). Symptomerne på serotonin syndrom kan omfatte ændringer i mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

#### **Indlægsseddel**

Afsnit 2 – Brug af anden medicin sammen med levomethadon

**Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager levomethadon samtidig med antidepressiva (f.eks. citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin, amitriptylin, clomipramin, imipramin, nortriptylin). Kontakt lægen, hvis du får symptomer som f.eks.:**

- Ændret sindstilstand (f.eks. rastløs uro, hallucinationer, koma)
- Hurtig hjerterytme (puls), ustabil blodtryk, feber
- Overdrevne reflekser, koordinationsbesvær, muskelstivhed
- Symptomer fra mave-tarm-kanalen (f.eks. kvalme, opkastning, diarré)

#### 5. Hypoglykæmi

#### **Produktresumé**

Pkt. 4.4

#### **Hypoglykæmi**

**Der er observeret hypoglykæmi i forbindelse med overdosering af methadon (en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon) eller ved dosisøgning af methadon. Regelmæssig monitorering af blodglucose anbefales ved dosisøgning (se pkt. 4.8 og pkt. 4.9)**

Pkt. 4.8

Systemorganklasse metabolisme og ernæring

**Hypoglykæmi (hyppighed ikke kendt).**

Pkt. 4.9

**Hypoglykæmi er rapporteret.**

***Indlægsseddel***

Afsnit 3 – Hvis du har taget for meget levomethadon

Det kan medføre **lavt blodsukker**

Afsnit 4 - Bivirkninger

**Hyppighed ikke kendt: lavt blodsukker**



### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Januar / 2020 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. marts 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14. maj 2020