

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Levomethadon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Opioidtoxizität im Säugling bei Exposition über die Muttermilch

Basierend auf der im März 2019 veröffentlichten PRAC-Empfehlung, wurden die Innovatoren von Levomethadon und Methadon aufgefordert, eine kritische Analyse des Risikos für Säuglinge durch Exposition über die Muttermilch vorzulegen. Auf Basis der drei mit Levomethadon in Zusammenhang stehenden Fälle kann keine hinreichende Evidenz für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Säuglingen, die dem Levomethadon-Firmenpräparat über die Muttermilch ausgesetzt waren, gewonnen werden. Im Gegensatz hierzu liegt Evidenz aus publizierten Fällen in der Literatur mit Bezug zu Methadon vor.

Allerdings enthalten die veröffentlichten Daten Fälle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Säuglingen, die über die Muttermilch Methadon ausgesetzt waren, wie im parallelen Bewertungsverfahren PSUSA/00002004/201905 dargelegt. Die Gesamtzahl an Fallberichten über toxische Effekte und insbesondere über Todesfälle bei gestillten Säuglingen bleibt überaus gering, des Weiteren ist eine Kausalität aufgrund einiger anderer Stör- oder prädisponierender Faktoren äußerst schwierig festzustellen. Die vorgelegten Fälle werden als unzureichend erachtet, um diesbezüglich eine Aktualisierung der Produktinformation zu befürworten. Dennoch sind Empfehlungen zur Risikominimierung gegenüber Müttern bezüglich Überwachung des gestillten Säuglings auf unerwünschte Ereignisse üblicherweise nicht in der Produktinformation aufgeführt; so heben nur einige Produkte die Notwendigkeit einer Überwachung auf Sedierung hervor. Trotz der Begrenztheit der verfügbaren Daten wird es als umsichtig angesehen, die Produktinformation von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) bezüglich einer Anwendung in der Stillzeit zu aktualisieren.

Da Levomethadon, wie gezeigt, ebenfalls in die Muttermilch übergehen kann, wird auch eine Änderung der Produktinformation von Levomethadon empfohlen.

Wechselwirkung mit serotonergen Arzneimitteln

Während des PSUR-Berichtszeitraums veröffentlichte die FDA eine Sicherheitsmitteilung bezüglich eines Serotonin-Syndroms für die gesamte Klasse der Opioidanalgetika. Eine Reihe von Zulassungsinhabern haben ihre Produktinformation basierend auf der FDA-Mitteilung aktualisiert. In EVDAS wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms unter Methadon identifiziert, wobei in allen von Komedikation(en), z. B. mit SSRIs, SNRIs, TZA oder illegalen Substanzen, berichtet wird. Es wurde eine erhöhte Anzahl an Publikationen festgestellt, die ein Serotonin-Syndrom bei Methadon-Anwendern beschreiben, und ein Einfluss von Methadon in diesen Fällen kann nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sind synthetische Piperidin-Opioide (wie Methadon) schwache Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die zu einem Anstieg des Serotoninspiegels führen könnten. Auf Grundlage dieser Daten ist der PRAC zu der Übereinkunft gekommen, dass auch eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage von Levomethadon empfohlen wird, da Methadon das racemische Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon ist.

Nebenniereninsuffizienz

Während des PSUR-Berichtszeitraums wurde von der FDA eine Sicherheitsmitteilung bezüglich Nebenniereninsuffizienz für die gesamte Klasse der Opioidanalgetika veröffentlicht. Eine Reihe von Methadon-Zulassungsinhabern hat ihre Produktinformation basierend auf der FDA-Mitteilung aktualisiert. Die Mehrheit der Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel beinhaltet einen Warnhinweis zum Risiko der Verschlimmerung einer Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit vorbestehender Nebennierenrindeninsuffizienz. In EVDAS liegen 8 Fälle vor (2 Spontanberichte und 6 Literaturfälle), welche einen Zusammenhang zwischen Nebenniereninsuffizienz und Methadon-Anwendung aufzeigen.

Die auf Einzelfallberichten und Publikationen basierende Evidenz ist begrenzt, jedoch wurden in der medizinischen Literatur einige plausible Mechanismen für eine Methadon-induzierte Nebenniereninsuffizienz veröffentlicht, die einen möglichen Einfluss der Opioidanwendung auf die hypothalamisch-hypophysären Signalwege und damit assoziiert eine reduzierte Glucocorticoid-Antwort bei akuter Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse unterstützen. Die ACTH-vermittelte Cortisolfreisetzung war bei chronischen Methadon-Anwendern signifikant reduziert, was darauf hindeutet, dass eine chronische Opioidanwendung das ACTH/Betaendorphin-System möglicherweise erschöpft und dadurch zu einem sekundären Hypoadrenalismus führt; fünf Suchtpatienten unter Methadon-Behandlung zeigten eine verringerte Cortisolfreisetzung nach ACTH. Ähnlich zur Vorgehensweise bei Morphin und aufgrund der Ernsthaftigkeit des potenziellen Risikos einigte sich der PRAC auf eine Empfehlung zur Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (sowie der Packungsbeilage) von Levomethadon, da Methadon das racemische Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon darstellt, zur Aufnahme eines Warnhinweises, dass Opioidanalgetika eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen können, die eine Überwachung und Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordert.

Erniedrigte Sexualhormone

Während des PSUR-Berichtszeitraums veröffentlichte die FDA eine Sicherheitsmitteilung bezüglich einer Erniedrigung der Sexualhormone für die gesamte Klasse der Opioidanalgetika. Eine Reihe von Zulassungsinhabern hat ihre Produktinformation basierend auf der FDA-Mitteilung aktualisiert. Sowohl endogene als auch exogene Opioide können an Opioidrezeptoren binden, vorrangig im Hypothalamus, unter Umständen auch in der Hypophyse und den Gonaden, und so die Gonadenfunktion modulieren. Die Datenlage deutet darauf hin, dass die meisten Opioide bei Langzeitanwendung in der Lage sind, einen Hypogonadismus mit oder ohne Symptome einer sexuellen Funktionsstörung zu induzieren. Daten aus Spontanberichten sind angesichts der Art der Berichterstattung und der erwarteten Störfaktoren schwieriger zu interpretieren. Häufige Anzeichen beinhalten geringe Libido, Erektionsstörung und Amenorrhö, die in den meisten der überprüften SmPCs in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind. Der plausible Wirkmechanismus, bereits aufgeführte PTs („Preferred Term“, bevorzugte Bezeichnung) sowie einschlägige Publikationen bieten ausreichend Gründe, um eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Methadon-haltiger Produkte zu empfehlen. Derartige Aktualisierungen werden daher vom PRAC auch für Levomethadon empfohlen.

Hypoglykämie

Im aktuell evaluierten Berichtszeitraum wurde eine Reihe wissenschaftlicher Artikel veröffentlicht, die schwerwiegende Fälle von Hypoglykämien im Rahmen einer Methadon-Überdosierung oder -Dosis Eskalation hervorheben, von denen manche einen starken Zusammenhang zwischen Methadon-Exposition und einer Erniedrigung der Blutzuckerspiegel aufweisen sowie eine signifikant erhöhte Rate an Hypoglykämien. Die Wirkung scheint für intravenöse und orale Methadon-Anwendung vergleichbar zu sein. Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung ist ersichtlich, und ähnliche Wirkungen wurden bei anderen Opioiden nicht beobachtet, was darauf hindeutet, dass dieser Effekt möglicherweise Methadon-spezifisch ist. Die im Vergleich zu anderen Opioiden relativ lange Halbwertszeit von Methadon könnte auf einen mit dessen konstanter Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zusammenhängenden Mechanismus hindeuten, auch wenn weitere Untersuchungen erforderlich sind. Angesichts der großen Zahl an Veröffentlichungen während des Berichtszeitraums, die allesamt schwerwiegende Fälle von Hypoglykämien im Zusammenhang mit einer Methadon-Überdosierung oder -Dosis Eskalation hervorheben, wird eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und entsprechende Aktualisierungen der Packungsbeilage) bezüglich des PTs Hypoglykämie vorgeschlagen. Derartige Aktualisierungen werden daher vom PRAC auch für Levomethadon empfohlen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levomethadon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die

Levomethadon enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Levomethadon enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

1. Opioidtoxizität im Säugling bei Exposition über die Muttermilch

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.6 Stillzeit

Levomethadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Zur Entscheidungsfindung, ob das Stillen unter Levomethadon empfohlen werden kann, sollte der Rat eines klinischen Spezialisten eingeholt werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, ob die Frau auf eine stabile Levomethadon-Erhaltungsdosis eingestellt ist und ob sie weiterhin eine illegale Substanz anwendet. Wenn das Stillen in Betracht gezogen wird, sollte die Levomethadon-Dosis so niedrig wie möglich gewählt werden. Verschreibende Ärzte sollten stillende Frauen darauf hinweisen, ihr Kind hinsichtlich Sedierung und Schwierigkeiten beim Atmen zu beobachten und im Fall eines Auftretens sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Obwohl die Menge an Levomethadon, die in die Muttermilch übertritt, nicht zur vollständigen Unterdrückung der Entzugsserscheinungen bei gestillten Säuglingen ausreicht, kann es die Schwere eines neonatalen Entzugssyndroms mildern. Falls ein Abstillen erforderlich ist, sollte dieses schrittweise erfolgen, da eine plötzliche Entwöhnung die Entzugsserscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Levomethadon-Behandlung stillen oder beabsichtigen zu stillen, da es einen Einfluss auf Ihr Kind haben kann. Beobachten Sie Ihr Kind in Hinblick auf ungewöhnliche Anzeichen und Symptome wie stärkere Schläfrigkeit (mehr als üblich), Schwierigkeiten beim Atmen oder Schläffheit. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken.

2. Nebenniereninsuffizienz

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Nebenniereninsuffizienz

Opioide können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedrigen Blutdruck beinhalten.

Packungsbeilage

Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn eines der folgenden Symptome während der Behandlung mit X auftritt:

- **Schwäche, Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck. Dies kann ein Symptom dafür sein, dass das Hormon Cortisol zu wenig von den Nebennieren gebildet wird und Sie möglicherweise ein Hormonergänzungsmittel einnehmen müssen.**

3. Erniedrigte Sexualhormone

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhormon-Spiegeln und erhöhten Prolaktinspiegeln verbunden sein. Die Symptome beinhalten verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Packungsbeilage

Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Langzeitanwendung von Opioiden kann erniedrigte Sexualhormonspiegel und erhöhte Spiegel des Hormons Prolaktin verursachen. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Symptome wie verminderte Libido, Impotenz oder ein Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö) auftreten.

4. Wechselwirkung mit serotonergen Arzneimitteln

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.5

Serotonerge Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) mit Pethidin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern und anderen serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Trizyklischen Antidepressiva (TZA) kann ein Serotonin-Syndrom auftreten. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome beinhalten.

Packungsbeilage

Abschnitt 2 – Anwendung von Levomethadon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Das Risiko für Nebenwirkungen ist erhöht, wenn Sie Levomethadon gleichzeitig mit Antidepressiva (z. B. Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin, Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin) anwenden. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome auftreten wie:

- Veränderung des geistigen Zustands (z. B. Aufregung, Halluzinationen, Koma)
- schneller Herzschlag, instabiler Blutdruck, Fieber
- übermäßige Reflexe, eingeschränktes Koordinationsvermögen, Muskelsteifheit
- Symptome im Magen-Darm-Trakt (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)

5. Hypoglykämie

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Hypoglykämie

Im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder Dosisescalation von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) wurden Hypoglykämien beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird während der Dosisescalation empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9)

Abschnitt 4.8

Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypoglykämie (Häufigkeit nicht bekannt)

Abschnitt 4.9

Es wurden Hypoglykämien berichtet.

Packungsbeilage

Abschnitt 3 – Wenn Sie eine größere Menge Levomethadon eingenommen haben, als Sie sollten
Es kann zu **niedrigen Blutzuckerspiegeln** kommen.

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt: niedriger Blutzuckerspiegel

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15. März 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Mai 2020