

## **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 Methadon wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

### **Opioid-Toxizität bei Säuglingen mit Exposition über die Muttermilch**

Die veröffentlichte Literatur beschreibt Fälle von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Säuglingen mit Methadon-Exposition über die Muttermilch. Die Gesamtanzahl der gemeldeten Fälle von Toxizität und im Besonderen von Todesfällen bei gestillten Säuglingen bleibt außerordentlich niedrig, und Kausalitäten nachzuweisen ist aufgrund einer Anzahl anderer verzerrender oder prädisponierender Faktoren äußerst schwierig. Die vorgelegten Fälle werden als unzureichend angesehen, um diesbezüglich eine Aktualisierung der Produktinformation zu unterstützen. Ratschläge zur Risikominimierung für Mütter im Zusammenhang mit der Überwachung auf unerwünschte Ereignisse bei gestillten Säuglingen sind allerdings in der Produktinformation nicht routinemäßig vorhanden, und nur bei wenigen Produkten wird die Notwendigkeit der Überwachung auf Sedierung hervorgehoben. Trotz der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten wird es als vernünftig angesehen, die Produktinformation im Hinblick auf die Anwendung während der Stillzeit zu aktualisieren, um stillenden Müttern eine konsistente Richtlinie hinsichtlich der engmaschigen Überwachung während des Stillens von Säuglingen zu geben.

### **Wechselwirkung mit serotonergen Arzneimitteln**

In der veröffentlichten Fachliteratur werden festgestellte Fälle des Serotonin-Syndroms bei Methadon-Anwendern beschrieben und die Rolle von Methadon in diesen Fällen kann nicht ausgeschlossen werden. Außerdem sind synthetische Piperidin-Opioide wie Methadon schwache Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, was zu einem Anstieg der Serotonin-Konzentrationen führen könnte. Basierend auf diesen Daten werden Aktualisierungen in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und dem entsprechenden Abschnitt der Packungsbeilage) vorgeschlagen.

### **Nebenniereninsuffizienz**

Eine Reihe plausibler Mechanismen für durch Methadon induzierte Nebenniereninsuffizienz ist in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht worden, um zu unterstützen, dass die Verabreichung von Opioid Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Signalwege haben und mit einer verminderten Glukokortikoidreaktion auf die akute Aktivierung der HPA-Achse verbunden sein kann. Die ACTH-vermittelte Kortisolfreisetzung war bei chronischen Methadon-Anwendern signifikant geringer, was darauf schließen lässt, dass die chronische Opiatanwendung das ACTH/Betaendorphinsystem depletieren und dadurch sekundären Hypoadrenalismus hervorrufen kann. Es wird empfohlen, Abschnitt 4.4 aller Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage mit einem Warnhinweis zu aktualisieren, dass Opioid-Analgetika reversible Nebenniereninsuffizienz hervorrufen können, die eine Überwachung und Glukokortikoid-Ersatztherapie erfordert.

### **Verminderte Sexualhormone**

Daten lassen darauf schließen, dass die meisten Opioide bei Langzeitanwendung Hypogonadismus mit oder ohne Symptome einer sexuellen Dysfunktion hervorzurufen können. Zu den häufigen Manifestationen gehören niedrige Libido, erektile Dysfunktion und Amenorrhoe, die in Abschnitt 4.8 der meisten überprüften Fachinformationen angegeben werden. Der plausible Wirkmechanismus, bereits aufgeführte PT („preferred terms“) und relevante Literaturveröffentlichungen liefern ausreichende Rechtfertigung, um eine Aktualisierung von

Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Methadon-haltigen Produkten und entsprechende Aktualisierungen der Packungsbeilage zu empfehlen.

### **Hypoglykämie**

Eine Reihe von Publikationen wurde während des Meldeintervalls veröffentlicht und hob schwere Fälle von Hypoglykämie im Kontext mit einer Methadon-Überdosis oder Dosisescalation hervor, von denen einige einen starken Zusammenhang zwischen Methadon-Exposition und Hypoglykämie zeigten. Eine deutliche Dosis-Response-Kurve ist offensichtlich und ähnliche Effekte sind bei anderen Opioiden nicht beobachtet worden. Es wird daher empfohlen, Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinsichtlich PT Hypoglykämie zu aktualisieren und entsprechende Aktualisierungen der Packungsbeilage vorzunehmen.

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 Methadon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Methadon enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses einzelnen PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Methadon 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)**

Es werden die folgenden Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Methadon enthalten und systemisch absorbiert werden, empfohlen (neuer Text **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen):

## **1. Opioid-Toxizität bei Säuglingen mit Exposition über die Muttermilch**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### Abschnitt 4.6 - Stillzeit

Methadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Entscheidung, das Stillen zu empfehlen, sollte den Rat klinischer Fachleute berücksichtigen und es sollten Überlegungen angestellt werden, ob die Frau unter einer stabilen Erhaltungsdosis von Methadon ist und ob sie weiterhin illegale Substanzen anwendet. Wenn das Stillen in Erwägung gezogen wird, sollte die Methadon-Dosis so niedrig wie möglich sein. Der verschreibende Arzt sollte der stillenden Frau raten, den Säugling auf Sedierung und Atemschwierigkeiten zu überwachen und sofortige medizinische Hilfe einzuholen, falls dies auftreten sollte. Obwohl die in die Muttermilch übergehende Methadonmenge nicht ausreichend ist, um Entzugssymptome bei gestillten Säuglingen vollständig zu unterdrücken, kann sie die Schwere des neonatalen Abstinenzsyndroms möglicherweise abschwächen. Wenn es erforderlich ist, das Stillen zu beenden, sollte dies schrittweise erfolgen, da durch ein abruptes Absetzen die Entzugssymptome beim Säugling verstärkt werden könnten.

### **Packungsbeilage:**

#### Abschnitt 2

#### Schwangerschaft und Stillzeit

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder überlegen, zu stillen, während Sie Methadon einnehmen, da sich dies auf Ihr Baby auswirken kann. Überwachen Sie Ihr Baby auf anormale Anzeichen und Symptome, wie verstärkte Schläfrigkeit (mehr also gewöhnlich), Atemschwierigkeiten oder Schläffheit. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:**

## **2. Nebenniereninsuffizienz**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### Abschnitt 4.4

### **Nebenniereninsuffizienz**

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz hervorrufen, die eine Überwachung und Glukokortikoid-Ersatztherapie erfordert. Symptome der Nebenniereninsuffizienz können u. a. Folgendes umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel oder niedrigen Blutdruck.

#### Packungsbeilage

#### Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, während Sie X einnehmen:

- **Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck.** Dies kann ein Symptom dafür sein, dass die Nebennieren zu wenig des Hormons Kortisol produzieren; es kann erforderlich sein, dass Sie eine Hormonergänzung erhalten.

#### 3. Verminderte Sexualhormone

##### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### Abschnitt 4.4

##### **Verminderte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin**

**Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhormon-Spiegeln und einem erhöhten Prolaktinspiegel verbunden sein. Die Symptome beinhalten verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhoe.**

#### Packungsbeilage

#### Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Die Langzeitanwendung von Opioiden kann erniedrigte Sexualhormon-Spiegel und erhöhte Spiegel des Hormons Prolaktin verursachen. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Symptome wie verminderte Libido, Impotenz oder das Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhoe) auftreten.**

#### 4. Wechselwirkung mit serotonergen Arzneimitteln

##### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### Abschnitt 4.5

### **Serotonerge Arzneimittel:**

Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten bei gleichzeitiger Verabreichung von Methadon mit Pethidin, Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) und serotonergen Wirkstoffen, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und trizyklischen Antidepressiva (TCA). Zu den Symptomen eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des Bewusstseinszustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome gehören.

### **Packungsbeilage**

Abschnitt 2 – Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Das Risiko von Nebenwirkungen erhöht sich, wenn Sie Methadon gleichzeitig mit Antidepressiva einnehmen (wie Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin, Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen die folgenden Symptome auftreten:

- **Veränderungen des Bewusstseinszustands (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma)**
- **schneller Herzschlag, instabiler Blutdruck, Fieber**
- **Verstärkung von Reflexen, beeinträchtigte Koordination, Muskelsteifheit**
- **gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)**

### 5. Hypoglykämie

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### Abschnitt 4.4

#### **Hypoglykämie**

**Im Zusammenhang mit einer Methadon-Überdosis oder Dosisescalation ist Hypoglykämie beobachtet worden. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird bei der Dosisescalation empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).**

##### Abschnitt 4.8

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Hypoglykämie (Häufigkeit nicht bekannt).**

##### Abschnitt 4.9

**Über Hypoglykämie wurde berichtet.**

### **Packungsbeilage**

Abschnitt 3 - Wenn Sie eine größere Menge von X eingenommen haben, als Sie sollten

Dies kann zu einem **niedrigen Blutzuckerspiegel** führen

Abschnitt 4 - Mögliche Nebenwirkungen

***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