

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 levometadon, nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Som en del af den parallelle PSUSA-procedure og i overensstemmelse med nylige opdateringer til produktinformationen for andre opioider, er der blevet anmodet om nogle ændringer til produktresuméet for metadon. Da metadon er en racemisk blanding af levometadon og dextrometadon anses det for at være berettiget også at implementere ændringerne for levometadon.

Set i lyset af de foreliggende data om stofmisbrug og -afhængighed (opioidbrugsforstyrrelse) fra litteraturen og nylige vurderinger af andre opioid-PSUSA'er har PRAC den mening, at den eksisterende advarsel om stofafhængighed og potentiale for misbrug bør styrkes yderligere. Afhængigheden afspejles ikke konsekvent i pkt. 4.8 i de forskellige nationale produktresuméer. Afhængigheden bør afspejles i pkt. 4.8 under systemorganklassen (SOC) Psykiske forstyrrelser i alle produktresuméerne. Der kan ikke beregnes nogen hyppighed for afhængighed på grundlag af de foreliggende data. Hvis der aktuelt ikke er angivet nogen hyppighed, bør afhængighed derfor tilføjes med en hyppighed på 'ikke kendt'.

Set i lyset af de foreliggende data om indtagelse ved et uheld hos den pædiatriske population har PRAC endvidere den mening, at ændringer af indlægssedlen er berettiget for at fremhæve de potentielle alvorlige konsekvenser af indtagelse ved et uheld og vigtigheden af en passende opbevaring.

På grundlag af data fra sagsrapporter efter markedsføring og litteraturen og under hensyntagen til de eksisterende overvejelser i andre produktinformationer har PRAC desuden den mening, at opdateringer af pkt. 4.5 i produktresuméet er berettiget, så interaktioner med gabapentinoider og cannabinoider afspejles med tilsvarende opdateringer i indlægssedlen.

Set i lyset af de foreliggende data om toksisk leukoencefalopati i sammenhængen metadonoverdosering fra litteraturen har PRAC den mening, at opdateringer af pkt. 4.9 er berettiget for at afspejle dette som et symptom på akut overdosering.

PRAC er endvidere af den mening, i betragtning af de foreliggende data om risikoen for central søvnapnø (CSA) fra litteraturen og spontane rapporter og en plausibel virkningsmekanisme, at det er en rimelig mulighed at der er en kausal sammenhæng mellem levometadon og central søvnapnø, og mener, at opdateringer af pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet med tilsvarende opdateringer af indlægssedlen er berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende levometadon allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne 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 produkresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)>

Produktresumé

Pkt. 4.2 (hvor levometadon har en godkendt indikation til behandling af smerter)

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Inden behandling med [præparatnavn] påbegyndes, skal der aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, sammen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doserne, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med levometadon, kan det være tilrådeligt at gradvist nedtrappe dosis for at forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Pkt. 4.4 (alle markedsføringstilladelser, medmindre andet er angivet)

Vanedannelse/tolerance/afhængighed **Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)**

Levometadon er **et opioidt** et narkotisk-analgetikum og kraftigt vanedannende i sig selv. Det har en lang halveringstid og kan derfor ophobes. En enkelt dosis, der vil lindre symptomer, kan, hvis den gentages dagligt, føre til ophobning og evt. død.

Som med morfin kan der forekomme tolerance og afhængighed.

Som med andre opioider kan tolerance, fysisk og/eller psykologisk afhængighed udvikle sig ved gentagen administration af levometadon.

(De følgende to afsnit er relevante, hvis levometadon har en godkendt indikation til behandling af smerter)

Når [præparatnavn] anvendes til behandling af smerter, kan gentagen brug af det føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandlingen kan øge risikoen for at udvikle OUD.

Før behandling med [præparatnavn] påbegyndes og under behandlingen, skal behandlingsmål og seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risici og tegn på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienterne rådes til at kontakte lægen.

Forkert brug eller forsætligt misbrug af [præparatnavn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelse øges hos patienter med en personlig eller en familieanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrugsforstyrrelser (herunder alkoholforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. større depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om nye recepter). Dette omfatter gennemgangen af samtidige opioider og psykoaktive stoffer

(som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en specialist i vanedannelse overvejes.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der møder op på klinikken med CSA, skal det overvejes at reducere den samlede opioiddoserings.

Pkt. 4,5

En interaktion skal tilføjes på følgende måde:

Samtidig brug af opioider og gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosering, respirationsundertrykkelse og død.

.....

Cannabidiol

Samtidig administration af cannabidiol kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af metadon.

Pkt. 4.8

SOC Luftveje, thorax og mediastinum:

Central søvnapnøsyndrom (med hyppighedskategori Ikke kendt).

SOC Psykiske forstyrrelser:

Afhængighed (med hyppighedskategori Ikke kendt, medmindre anden frekvens allerede er angivet).

Pkt. 4.9

Der er blevet observeret toksisk leukoencefalopati med en metadon-overdosering

Indlægseddell

Punkt 2.

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal være opmærksom på, at langvarig brug af levometadon kan føre til lægemiddeltolerance og både fysisk og psykisk afhængighed af levometadon. Spørg lægen, hvis der er noget, der bekymrer dig inden du får dette lægemiddel

Tolerance, vanedannelse og afhængighed

Dette lægemiddel indeholder levometadon, som er et opioidt lægemiddel. Gentagen brug af opioider kan føre til, at stoffet er mindre effektivt (du bliver vænnet til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [præparatnavn] kan også føre til afhængighed, misbrug og vanedannelse, hvilket kan føre til en livstruende overdosering. (Følgende sætning er relevant, hvis levometadon er godkendt til indikationen behandling af smerter) Risikoen for disse bivirkninger kan stige med en højere dosis og længerevarende brug.

Afhængighed eller vanedannelse kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget af lægemidlet du skal tage, eller hvor ofte du skal tage det. Følgende sætning er relevant, hvis levometadon er godkendt til indikationen behandling af smerter) Når det bruges til behandling af smerter, kan du føle, at du skal fortsætte med at tage dit lægemiddel, selv når det ikke hjælper med at lindre dine smerter.

Risikoen for at blive afhængig eller tilvænnet varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive afhængig af {præparatnavn} eller at det bliver vanedannende, hvis:

- Du eller andre i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller stoffer ("vanedannelse").

- Du er ryger.

- Du nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker et eller flere af følgende tegn, mens du tager {præparatnavn}, kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig eller afhængig.

- Du skal tage lægemidlet i længere tid end anbefalet af din læge

- Du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis

- Du bruger lægemidlet af andre årsager end ordineret, f.eks. 'for at bevare roen' eller til at 'hjælpe dig med at sove'

- Du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at afslutte eller kontrollere brugen af lægemidlet

- Du føler dig utilpas, når du holder op med at tage lægemidlet, og du får det bedre, når du igen tager lægemidlet ("abstinenser")

Hvis du bemærker nogle af disse tegn, skal du tale med din læge for at diskutere den bedste behandlingsvej for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3, Hvis du holder op med at tage {præparatnavn}).

Det skal du vide, før du begynder at tage [præparat]

Advarsler og forsigtighedsregler

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

[Præparatnavn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnapnø (vejrtrækningspauser mens du sover) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet).

Symptomerne kan omfatte vejrtrækningspauser mens du sover, natteopvågning på grund af åndenød, vanskeligheder med at blive ved med at sove eller overdreven døsigthed i løbet af dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte din læge. Din læge kan overveje en dosisreduktion.

Brug af andre lægemidler sammen med [præparatnavn]

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

.....

Cannabidiol (et lægemiddel, der anvendes til at behandle krampeanfald)

Gabapentin og pregabalin (lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi, nervesmerter eller angst), kan øge risikoen for opioidoverdosis, respirationsundertrykkelse (åndedrætsbesvær) og kan være livstruende.

Punkt 3. Sådan skal du tage [præparatnavn]

<Tag> <Brug> altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller <apotekspersonalets> anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller <apotekspersonalet>.

(Følgende sætning er relevant, hvis levometadon er godkendt til indikationen behandling af smerter)

Før behandlingen påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente af at bruge {præparatnavn}, hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte din læge, og hvornår du skal stoppe det (se også Hvis du holder op med at tage {præparatnavn}).

...

Hvis du har taget for meget

Hvis du har taget for meget levometadon, kan du opleve følgende:

...

...

– En hjernesygdom (kendt som toksisk leukoencefalopati)

Punkt 4. Bivirkninger

Hyppighed ikke kendt: **(medmindre anden hyppighed allerede er angivet):**

Du kan blive afhængig af (præparatnavn) (for yderligere oplysninger se punkt 2 Advarsler og forholdsregler)

Søvnapnø (vejrtrækningspauser mens du sover)

Punkt 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn. **Opbevar dette lægemiddel i et sikkert opbevaringsrum, hvor andre personer ikke kan få adgang til det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for mennesker, når det ikke er blevet ordineret til dem.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Januar 2023 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. marts 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2023