

## **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:

Im Rahmen des parallelen PSUSA-Verfahrens und in Anlehnung an die jüngsten Aktualisierungen der Produktinformationen anderer Opioide, wurden einige Änderungen der Fachinformation für Methadon gefordert. Da Methadon ein Racemat aus Levomethadon und Dextromethadon ist, wird es als gerechtfertigt angesehen, die Änderungen auch für Levomethadon vorzunehmen.

In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten zu Arzneimittelmisbrauch und -abhängigkeit (Opioidgebrauchsstörung) und der jüngsten Bewertungen im Rahmen von PSUSA zu anderen Opioiden ist der PRAC der Ansicht, dass der bestehende Warnhinweis zu Arzneimittelabhängigkeit und zum Missbrauchspotenzial weiter verstärkt werden sollte. Abhängigkeit wird in Abschnitt 4.8 der verschiedenen nationalen Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) nicht konsequent berücksichtigt. Abhängigkeit muss in Abschnitt 4.8 unter der Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen in allen Fachinformationen aufgeführt werden. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kann keine Häufigkeit für die Abhängigkeit ermittelt werden. Daher sollte in den Fällen, in denen derzeit keine Häufigkeit angegeben ist, Abhängigkeit mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über die versehentliche Einnahme in der pädiatrischen Population ist der PRAC ferner der Ansicht, dass Änderungen der Packungsbeilage gerechtfertigt sind, um auf die möglichen schwerwiegenden Folgen einer versehentlichen Einnahme und die Bedeutung einer angemessenen Lagerung hinzuweisen.

Darüber hinaus ist der PRAC auf der Grundlage von Daten aus Fallberichten nach dem Inverkehrbringen und aus der Literatur sowie unter Berücksichtigung der bestehenden Ausführungen in anderen Fachinformationen der Ansicht, dass eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt ist, um die Wechselwirkungen mit Gabapentinen und Cannabinoiden zu berücksichtigen, mit entsprechenden Aktualisierungen in der Packungsbeilage.

In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten zur toxischen Leukenzephalopathie im Zusammenhang mit einer Methadon-Überdosierung ist der PRAC der Ansicht, dass eine Aktualisierung von Abschnitt 4.9 gerechtfertigt ist, um diese als Symptom einer akuten Überdosierung anzuführen.

Der PRAC ist ferner der Ansicht, dass angesichts der verfügbaren Daten über das Risiko einer zentralen Schlafapnoe aus der Literatur und aus Spontanberichten sowie eines plausiblen Wirkmechanismus ein kausaler Zusammenhang zwischen Levomethadon und zentraler Schlafapnoe durchaus möglich ist, und hält Aktualisierungen der Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit entsprechenden Aktualisierungen der Packungsbeilage für gerechtfertigt.

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/enhalten, 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)>

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.2 (wenn Levomethadon für das Anwendungsgebiet der Schmerzbehandlung zugelassen ist)

Art der Anwendung

...

### Behandlungsziele und Unterbrechung der Behandlung

**Vor Beginn der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele umfasst. Während der Behandlung sollte ein regelmäßiger Kontakt zwischen Arzt und Patient bestehen, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierung anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Levomethadon nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).**

Abschnitt 4.4 (alle Zulassungen, sofern nicht anders angegeben)

Sucht/Toleranz/Abhängigkeit **Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

Levomethadon ist ein ~~markotisches~~ **Opioid**-Analgetikum und birgt selbst ein hohes Suchtpotenzial. Es hat eine lange Halbwertszeit und kann daher akkumulieren. Eine Einzeldosis, die die Symptome lindert, kann bei wiederholter täglicher <Anwendung><Einnahme> zu einer Akkumulation und möglicherweise zum Tod führen.

~~Wie bei Morphin können Toleranz und Abhängigkeit auftreten.~~

**Wie bei anderen Opioiden können sich bei wiederholter Anwendung von Levomethadon Toleranz, physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.**

*(Die beiden folgenden Absätze gelten, wenn Levomethadon für das Anwendungsgebiet der Schmerzbehandlung zugelassen ist)*

**Bei der Behandlung von Schmerzen kann die wiederholte Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] zu einer Opioidgebrauchsstörung (OUD) führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln.**

**Vor Beginn der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zum Absetzen des Arzneimittels vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.**

**Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben.**

**Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.**

**Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Einnahme von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.**

#### **Schlafbezogene Atemstörungen**

**Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA – central sleep apnea) und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Einnahme von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.**

Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt aufgenommen werden:

**Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoïden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko einer Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.**

.....

#### **Cannabidiol**

**Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methadon führen.**

Abschnitt 4.8

Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:  
**Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (mit Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“).**

Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen:  
**Abhängigkeit (mit Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“, sofern nicht bereits eine andere Häufigkeit angegeben wurde).**

Abschnitt 4.9

**Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Methadon wurde beobachtet.**

#### **Packungsbeilage**

Abschnitt 2:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

*Sie sollten sich darüber im Klaren sein, dass ein längerer Gebrauch von Levomethadon zu einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel und zu einer körperlichen und psychischen Abhängigkeit*

von Levomethadon führen kann. Wenn Sie irgendwelche Bedenken haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

### **Toleranz, Abhängigkeit und Sucht**

**Dieses Arzneimittel enthält Levomethadon, das zu den Opioiden gehört. Die wiederholte <Einnahme><Anwendung> von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (Sie gewöhnen sich daran, was als Toleranz bezeichnet wird). Die wiederholte <Einnahme><Anwendung> von [Bezeichnung des Arzneimittels] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. (Der folgende Satz gilt, wenn Levomethadon für das Anwendungsgebiet der Schmerzbehandlung zugelassen ist) Das Risiko für solche Nebenwirkungen kann mit höherer Dosis und längerer Anwendungsdauer zunehmen.**

**Abhängigkeit oder Sucht kann dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Sie von dem Arzneimittel <einnehmen><anwenden> müssen oder wie oft Sie es <einnehmen><anwenden> müssen. (Der folgende Satz gilt, wenn Levomethadon für das Anwendungsgebiet der Schmerzbehandlung zugelassen ist) Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin <einnehmen><anwenden> müssen, auch wenn es nicht hilft, Ihre Schmerzen zu lindern.**

**Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie haben ein höheres Risiko, von {Bezeichnung des Arzneimittels} abhängig oder danach süchtig zu werden, wenn:**

- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Substanzen missbraucht hat oder davon abhängig war („Sucht“).**
- Sie Raucher sind.**
- Sie schon einmal psychische Probleme hatten (Depressionen, Angstzustände oder eine Persönlichkeitsstörung) oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.**

**Wenn Sie während der Einnahme von {Bezeichnung des Arzneimittels} eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.**

- Sie müssen das Arzneimittel länger einnehmen als von Ihrem Arzt empfohlen wurde.**
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis einnehmen.**
- Sie nehmen das Arzneimittel aus anderen als den Gründen ein, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B. um „ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.**
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die <Einnahme><Anwendung> des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.**
- Wenn Sie die <Einnahme><Anwendung> des Arzneimittels stoppen, fühlen Sie sich unwohl und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder <einnehmen><anwenden> („Entzugssymptome“).**

**Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den besten Behandlungsweg für Sie, einschließlich der Frage, wann Sie aufhören sollten es <einzunehmen><anzuwenden> und wie Sie dies sicher tun können (siehe Abschnitt 3, „Wenn Sie die <Einnahme><Anwendung> von {Bezeichnung des Arzneimittels} abbrechen“).**

Was sollten Sie vor der <Einnahme><Anwendung> von [Arzneimittel] beachten?  
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### Schlafbezogene Atemstörungen

**[Bezeichnung des Arzneimittels] kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.**

**Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

....

### Cannabidiol (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen)

**Gabapentin und Pregabalin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, Nervenschmerzen oder Angstzuständen) können das Risiko einer Opioid-Überdosierung und einer Atemdepression (Atembeschwerden) erhöhen und können lebensbedrohlich sein.**

Abschnitt 3: Wie ist [Bezeichnung des Arzneimittels] einzunehmen?

<<Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt <oder Apotheker> <ein> <an>. Fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.>

*(Der folgende Satz gilt, wenn Levomethadon für das Anwendungsgebiet der Schmerzbehandlung zugelassen ist)*

**Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, was Sie von der <Einnahme><Anwendung> von {Bezeichnung des Arzneimittels} erwarten können, wann und wie lange Sie es <einnehmen><anwenden> müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren müssen und wann Sie es absetzen müssen (siehe auch „Wenn Sie die <Einnahme><Anwendung> von {Bezeichnung des Arzneimittels} abbrechen“).**

...

Wenn Sie eine größere Menge <eingekommen><angewendet> haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Levomethadon <einnehmen><anwenden>, kann es zu folgenden Beschwerden kommen:

...

...

**- Eine Gehirnerkrankung (bekannt als toxische Leukenzephalopathie)**

Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt (sofern nicht bereits eine andere Häufigkeit angegeben wurde):

**Sie können von (Bezeichnung des Arzneimittels) abhängig werden (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)**

### Schlafapnoe (Atemaussetzer im Schlaf)

Abschnitt 5: Wie ist [Bezeichnung des Arzneimittels] aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. **Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schwere Schäden verursachen und tödlich sein.**



### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:  | Sitzung der CMDh im Januar 2023 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:   | 12. März 2023                   |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 11. Mai 2023                    |