

## **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 metadon er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

### **Opioidtoksicitet hos spædbørn eksponeret via modermælk**

Den publicerede litteratur indeholder tilfælde af alvorlige bivirkninger rapporteret hos spædbørn, der eksponeres for metadon gennem modermælk. Det samlede antal rapporterede tilfælde af toksicitet og især dødsfald hos spædbørn, der ammes, er fortsat utroligt lavt, og det er enormt udfordrende at etablere årsagssammenhæng på grund af en række andre konfunderende eller prædisponerende faktorer. De fremlagte sager anses for at være utilstrækkelige til at understøtte en opdatering af produktinformation i denne forbindelse. Ikke desto mindre er der i produktinformationen ikke en rutinemæssig rådgivning om risikominimering til mødre i forbindelse med overvågning af bivirkninger hos spædbørn, der ammes,, idet det kun for nogle produkters vedkommende er fremhævet, at der er behov for at overvåge for sedation. På trods af begrænsede tilgængelige data anses det for at være fornuftigt at opdatere produktinformationen vedrørende brug under amning, så ammende mødre får en konsekvent vejledning om behovet for tæt overvågning af spædbørn under amning.

### **Interaktion med serotonerge lægemidler**

En større mængde publiceret litteratur, der beskriver serotonin syndrom hos metadonbrugere, er også blevet bemærket, og metadonens rolle i disse tilfælde kan ikke udelukkes. Derudover er syntetiske piperidinopioider, såsom metadon, svage serotoninoptagelseshæmmere, hvilket kan føre til en stigning i serotonin niveauer. Baseret på disse data foreslås der opdateringer til pkt. 4.5 i produktresuméet (og det tilsvarende pkt. i indlægssedlen).

### **Binyrebarkinsufficiens**

Der er blevet offentliggjort en række plausible mekanismer for metadoninduceret binyrebarkinsufficiens i den medicinske litteratur, som understøtter, at opioidadministration kan interagere med hypothalamus-hypofyseveje og være forbundet med en nedsat glukokortikoidrespons til akut aktivering af HPA-aksen. ACTH-medieret kortisolfrigivelse var betydeligt lavere hos kroniske metadonbrugere, hvilket antyder, at kronisk opiatforbrug kan deplettere ACTH-/betaendorfin-systemet og dermed forårsage sekundær hypoadrenalisme. Det anbefales at opdatere pkt. 4.4 i alle produktresuméer og på tilsvarende vis opdatere indlægssedlen med en advarsel om, at opioidanalgetika kan forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, der kræver overvågning og substitutionsbehandling med glukokortikoid.

### **Nedsat niveau af kønshormoner**

Data antyder, at de fleste opioider er i stand til at inducere hypogonadisme med eller uden symptomer på seksuel dysfunktion, når de bruges i lang tid. Almindelige tegn omfatter lav libido, erektil dysfunktion og amenorré, der er angivet i pkt. 4.8 i de fleste reviderede produktresuméer. Den sandsynlige virkningsmekanisme, allerede angivne foretrukne termer og relevante litteraturpublikationer giver tilstrækkelig begrundelse til at anbefale en opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet for metadonholdige produkter og tilsvarende opdateringer af indlægssedlen.

### **Hypoglykæmi**

Der blev offentliggjort en række publikationer i rapporteringsintervallet, som fremhævede alvorlige tilfælde af hypoglykæmi i forbindelse med overdosering eller dosisforøgelse af metadon, hvor nogle tilfælde viste en stærk sammenhæng mellem metadoneksponering og hypoglykæmi. En klar dosis-responskurve er tydelig, og der er ikke set lignende effekter for andre opioider. Det

anbefales derfor at opdatere pkt. 4.4, 4.8 og 4.9 i produktresuméet og tilsvarende opdateringer af indlægssedlen med hypoglykæmi som foretrukken term.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

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

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for metadon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder metadon, 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 metadon 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**

Der anbefales følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, som indeholder det aktive stof metadon, og som absorberes systemisk (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

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

### **Produktresumé**

Afsnit 4.6 Amning

**Metadon udskilles i modermælk i små mængder. Beslutningen om at anbefale amning bør tage hensyn til rådgivning fra en speciallæge, og det bør overvejes, om kvinden er på en stabil vedligeholdelsesdosis af metadon, ligesom der bør tages højde for en eventuel fortsat brug af illegale stoffer. Hvis amning overvejes, bør metadondosen være så lav som muligt. Den ordinerende læge bør råde ammende kvinder til at overvåge spædbarnet for sedation og åndedrætsbesvær og at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis dette opstår. Selvom mængden af metadon, der udskilles i modermælken, ikke er tilstrækkelig til at undertrykke abstinenssymptomer hos ammede spædbørn fuldstændigt, kan det mindske sværhedsgraden af neonatalt abstinenssyndrom. Hvis det er nødvendigt at standse amning, skal dette gøres gradvist, da abrupt amnestop kan øge abstinenssymptomer hos spædbarnet.**

### **Indlægsseddel:**

Afsnit 2

Graviditet og amning

**Tal med din læge, hvis du ammer eller overvejer at amme, mens du tager metadon, da det kan påvirke dit barn. Hold øje med, om dit barn får unormale tegn og symptomer såsom øget dødsighed (mere end normalt), åndedrætsbesvær eller svaghed. Kontakt straks din læge, hvis du bemærker nogen af disse symptomer.**

## **2. Binyrebarkinsufficiens**

### **Produktresumé**

Pkt. 4.4

### **Binyrebarkinsufficiens**

**Opioidanalgetika kan forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, der 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 din læge eller apotekspersonalet, hvis du oplever nogen af følgende symptomer, mens du tager X:

- **Svagthed, voldsom træthed, appetitløshed, kvalme, opkastning eller lavt blodtryk. Dette kan være et symptom på, at binyrerne producerer for lidt af hormonet kortisol, og du kan muligvis have behov for at tage hormontilskud.**

### 3. Nedsat niveau af kønshormoner

#### **Produktresumé**

Pkt. 4.4

#### **Nedsat niveau af kønshormoner og forhøjet prolactin**

**Langvarig brug af opioidanalgetika kan være forbundet med nedsatte niveauer af kønshormoner og forhøjet prolactin. Symptomerne omfatter nedsat libido, impotens eller amenoré.**

## Indlægsseddel

### Afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler

**Langvarig brug kan forårsage nedsatte niveauer af kønshormoner og forhøjede niveauer af hormonet prolactin. Kontakt din læge, hvis du oplever symptomer som fx 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 og pethidin, monoaminoxidase (MAO)-hæmmere og serotonerge præparater, såsom selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (SNRI) og tricykliske antidepressiver (TCA). Symptomerne på serotonin syndrom kan omfatte ændringer i

mental tilstand, autonom instabilitet, neuromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

### **Indlægsseddel**

Afsnit 2 – Andre lægemidler og metadon

Risikoen for bivirkninger øges, hvis du bruger metadon samtidig med antidepressive lægemidler (såsom citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin, amitriptylin, clomipramin, imipramin, nortriptylin). Kontakt din læge, hvis du oplever symptomer som:

- **Ændret sindstilstand (f.eks. rastløs uro, hallucinationer, koma)**
- **hurtig hjerterytme (puls), ustabil blodtryk, feber**
- **overdrevne reflekser, nedsat koordinationsevne, 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 eller dosisøgning af metadon. Regelmæssig monitorering af blodglucose anbefales ved dosisøgning (se pkt. 4.8 og 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 X*

*Det kan medføre **lavt blodsukker***

*Afsnit 4 - Bivirkninger*

**Hypoglykæmi er rapporteret: lavt blodsukker**

## **Bilag III**

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



## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i januar 2020
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