

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir metadón eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Ópíóíðaeitrun hjá ungabörnum í gegnum brjóstamiólk

Birtar greinar innihalda dæmi um alvarleg meintilvik sem tilkynnt hefur verið um hjá ungabörnum sem hafa verið útsett fyrir metadóni í gegnum brjóstamiólk. Heildarfjöldi tilkynntra tilfella um eitrun og sérstaklega dauðsföll hjá ungabörnum á brjósti er enn mjög lítil og afar vandasamt er að sýna fram á orsakatengsl sökum fjölda annarra gruggandi þátta og upphafsorsaka (pre-disposing factors). Tilgreind tilfelli eru talin ófullnægjandi til að styðja einhverja uppfærslu lyfjaupplýsinga fyrir lyfið í þessu tilliti. Engu að síður eru tillögur um áhættulágmörkun fyrir mæður, hvað varðar eftirlit með meintilvikum hjá ungabörnum á brjósti, vanalega ekki til staðar í lyfjaupplýsingum og það er aðeins fyrir sum lyf sem lögð er áhersla á þörfina á reglulegu eftirliti með róandi áhrifum. Þrátt fyrir að fyrirliggjandi gögn séu takmörkuð, er talið skynsamlegt að uppfæra lyfjaupplýsingar hvað varðar notkun meðan á brjóstagjöf stendur til að veita mæðrum með barn á brjósti samræmda ráðgjöf um nauðsyn þess að fylgjast vandlega með þegar börn eru höfð á brjósti.

Milliverkun við serótónvirk lyf

Í fjölda birtra greina hefur einnig verið tekið eftir að serótónínheilkenni er lýst hjá metadónnotendum og ekki er hægt að útloka þann þátt sem metadón kann að spila í þessum tilfellum. Að auki eru samtengdir píperídínópíóíðar, svo sem metadón, vægir serótónín endurupptökuhemlar sem gæti leitt til hækkaðra gilda serótóníns. Í ljósi þessara gagna er lagt til að kafli 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs (og samsvarandi kafli í fylgiseðlinum) verði uppfærður.

Nýrnaheittubilun

Í vísindagreinum hefur verið greint frá nokkrum líklegum leiðum þar sem metadón getur valdið nýrnaheittubilun sem styður það að ópíóíðagjöf geti haft milliverkanir við brautir undirstúkuheiladings og tengst minnkaðri sykursterasvörun við bráðri virkjun HPA-öxuls. Kortisólusun af völdum ACTH var marktækt minni hjá þeim sem notuðu metadón til langs tíma, sem bendir til þess að langvarandi notkun ópíóíða geti fullnýtt ACTH-/betaendorfínkerfið og þannig leitt til bilunar í nýrnaheittuberki. Það er mælt til þess að kafli 4.4 verði uppfærður í öllum samantektum á eiginleikum lyfs og samsvarandi uppfærslur á fylgiseðli með varnaðarorðum þess efnis að ópíóíðaverkjalyf geti valdið afturkræfri nýrnaheittubilun sem krefst eftirlits og uppbótarmeðferðar með sykursterum.

Minnkun kynhormóna

Gögn benda til þess að flestir ópíóíðar, þegar lyfin eru notuð til langs tíma, geti valdið kynkirtlavanseyingu með eða án kynlífsröskunareinkenna. Algengar birtingarmyndir eru minnkuð kynhvöt, getuleysi og tíðateppa sem eru tilgreindar í kafla 4.8 í flestum endurskoðuðum samantektum á eiginleikum lyfs. Líklegur verkunarháttur, þegar skráð kjörheiti (PTs (Preferred terms)) og viðeigandi vísindagreinar réttlæta þau tilmæli að uppfæra kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir metadónlyf og samsvarandi uppfærslur á fylgiseðli.

Blóðsykurslækkun

Fjöldi greina birtust á tilkynningartímabilinu sem undirstrika alvarleg tilfelli blóðsykurslækkunar í tengslum við ofskömmtun eða skammtastækkun metadóns og sumar sýndu fram á ákveðna tengingu á milli útsetningar fyrir metadóni og blóðsykurslækkunar. Skýrt samband skammta og verkunar er greinilegt og svipuð áhrif hafa ekki sést fyrir önnur ópíóíðalyf. Því er mælt til þess að

kaflar 4.4, 4.8 og 4.9 í samantekt á eiginleikum lyfs verði uppfærðir með kjörheitinu blóðsykurslækkun auk samsvarandi uppfærslna á fylgiseðlinum.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli þessara vísindalegu niðurstaðna fyrir metadón, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum sem innihalda metadón sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda metadón og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Mælt er með að gerðar séu eftirfarandi breytingar á lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda virka efnið metadón með altækt frásög (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður):

1. Ópíóíðaeitrun hjá ungabörnum í gegnum brjóstamiólk

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.6 Brjóstagjöf

Metadón skilst út í brjóstamiólk í litlu magni. Byggja skal ákvörðun um að ráðleggja brjóstagjöf á sérfræðiráðleggingum og meta hvort konan sé á stöðugum viðhaldsskammti af metadóni og hvort um sé að ræða áframhaldandi notkun ólöglegra efna. Ef brjóstagjöf er íhuguð skal skammtur metadóns vera eins lítill og mögulegt er. Þeir sem ávísa lyfinu skulu ráðleggja konum með barn á brjósti að hafa eftirlit með barninu með tilliti til róandi áhrifa og öndunarerfiðleika og leita tafarlausrar læknishjálpar ef upp koma slík tilvik. Jafnvel þó magn metadóns sem skilst út í brjóstamiólk sé ekki nóg til að bæla að fullu fráhrarfseinkenni hjá börnum á brjósti, getur það dregið úr alvarleika fráhrarfsheilkennis hjá nýbura. Reynist nauðsynlegt að hætta brjóstagjöf skal gera það smám saman, þar sem skyndileg afvenslun getur aukið fráhrarfseinkenni hjá ungbarninu.

Fylgiseðill:

Kafli 2

Meðganga og brjóstagjöf

Ræddu við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf á meðan þú ert að taka metadón sem það getur haft áhrif á barnið. Hafðu eftirlit með óeðlilegum merkjum og einkennum svo sem aukinni syfju (meira en vanalega), öndunarerfiðleikum eða máttleysi. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einhver þessara einkenna.

2. Nýrnaheittubilun

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.4

Nýrnaheittubilun

Ópíóíðaverkjalyf geta valdið afturkræfri nýrnaheittubilun sem krefst eftirlits og uppbótarmeðferðar með sykursterum. Einkenni nýrnaheittubilunar geta m.a. verið ógleði, uppköst, lystarleysi, þreyta, máttleysi, sundl eða lágur blóðþrýstingur.

Fylgiseðill

Kafli 2 Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum á meðan þú tekur X:

- Þróttleysi, þreytu, lystarleysi, ógleði, færð uppköst eða lágan blóðþrýsting. Þetta getur verið einkenni um að nýrnahetturnar séu að framleiða of lítið af hormóninu kortisóli og þú gætir þurft á uppbótarmeðferð með hormóni að halda.

3. Minnkun kynhormóna

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.4

Minnkun kynhormóna og aukið prólaktín

Langtímanotkun ópíóíðaverkjalyfja getur tengst lægri gildum kynhormóna og prólaktínaukningu. Einkenni eru m.a. minnkuð kynhvöt, getuleysi eða tíðateppa.

Fylgiseðill

Kafli 2 Varnaðarorð og varúðarreglur

Langtímanotkun getur valdið minnkuðu magni kynhormóna og auknu magni hormónsins prólaktíns. Hafðu samband við lækinn ef vart verður við einkenni svo sem minnkaða kynhvöt, getuleysi eða tíðaleyfi (tíðateppu).

4. Milliverkun við serótónvirk lyf

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.5

Serótónvirk lyf:

Serótónínheilkenni getur komið fram við samhliða gjöf metadóns með petidíni, mónóamín-oxidasahemlum (MAO) og serótónínlyfjum svo sem sértækum serótónín endurupptökuhemli (SSRI), serótónín-noradrenalín endurupptökuhemli (SNRI) og þríhringlaga geðdeyfðarlyfjum (TCA). Einkenni serótónínheilkennis geta falið í sér breytingar á geði, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu, afbrigðileiki í taugum og vöðvum og/eða einkenni í meltingarvegi.

Fylgiseðill

Kaflí 2 – Notkun annarra lyfja samhliða metadóni

Hættan á aukaverkunum eykst ef metadón er notað samhliða geðdeyfðarlyfjum (svo sem cítalóprami, duloxetini, escítalóprami, flúoxetíni, flúvoxamíni, paroxetíni, sertralíni, venlafaxíni, amitríptýlíni, clomípramíni, ímípramíni, nortríptýlíni). Hafðu samband við lækninn ef vart verður við einkenni svo sem:

- **Breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjanir, dá)**
- **hraðan hjartslátt, óstöðugan blóðþrýsting, hita**
- **ýkt viðbrögð, skerta samhæfingu, stífleika í vöðvum**
- **einkenni í meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur)**

5. Blóðsykurslækkun

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.4

Blóðsykurslækkun

Blóðsykurslækkun hefur sést í tengslum við ofskömmtun eða skammtastækkun metadóns. Mælt er með reglulegu eftirliti með blóðsykri meðan á skammtaaukningu stendur (sjá kafla 4.8 og kafla 4.9)

Kaflí 4.8

Efnaskipti og næring

Blóðsykurslækkun (tíðni ekki þekkt)

Kaflí 4.9

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurslækkun.

Fylgiseðill

Kaflí 3 - Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

*Getur það valdið **lágum blóðsykri***

Kaflí 4 - Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: lágur blóðsykur

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDH fundur í janúar 2020
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15. mars 2020
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	14. maí 2020