

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl för ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsrapport gällande PSUR för metadon, har man kommit fram till följande vetenskapliga slutsatser:

Opioidtoxicitet hos spädbarn exponerade via bröstmjölk

Den publicerade litteraturen innehåller fall av allvarliga biverkningar som rapporterats hos spädbarn exponerade för metadon genom bröstmjölk. Det totala antalet rapporterade fall av toxicitet och specifikt dödsfall hos ammande spädbarn är fortfarande extremt lågt och att fastställa orsakssamband är mycket utmanande på grund av ett antal andra förväxlingsfaktorer (confounders) eller predisponerande faktorer. De presenterade fallen anses vara otillräckliga för att stödja uppdatering av produktinformation i detta avseende. Dessutom saknas rutinemässigt rådgivning om riskminimering för mödrar i förhållande till övervakning av biverkningar hos ammade spädbarn i produktinformationen, då endast vissa produkter belyser behovet av övervakning för sedering. Trots begränsningarna i tillgängliga data anses det vara lämpligt att uppdatera produktinformationen om användning i samband med amning för att ge ammande mödrar en konsekvent vägledning om behovet av noggrann övervakning vid amning av spädbarn.

Interaktion med serotonerga läkemedel

En ökad mängd publicerad litteratur som beskriver serotonin syndrom hos metadonanvändare har också noterats och metadonets roll i dessa fall kan inte uteslutas. Dessutom är syntetiska piperidinopioider såsom metadon svaga serotoninupptagshämmare vilket kan leda till en ökning av serotonin nivåerna. Baserat på dessa data föreslås uppdateringar av avsnitt 4.5 i produktresumé (och motsvarande avsnitt i bipacksedel).

Binjurebarksinsufficiens

Ett antal plausibla mekanismer för metadoninducerad binjurebarksinsufficiens har publicerats i den medicinska litteraturen för att stödja att opioidadministrering kan interagera med hypotalamus-hypofyssystemet och vara associerad med en minskad glukokortikoidrespons till akut aktivering av HPA-axeln. ACTH-medierad frisättning av kortisol var signifikant lägre hos kroniska metadonanvändare, vilket tyder på att kronisk opiatanvändning kan utarma ACTH/betaendorfinsystemet och därmed orsaka sekundär hypoadrenalism. Det rekommenderas att uppdatera avsnitt 4.4 i alla produktresuméer och motsvarande uppdateringar av bipacksedel med en varning om att opioida smärtstillande läkemedel kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och glukokortikoidersättningsbehandling.

Minskade nivåer av könshormoner

Data tyder på att de flesta opioider, när de används på lång sikt, kan inducera hypogonadism med eller utan symtom på sexuell dysfunktion. Vanliga manifestationer inkluderar låg libido, erektil dysfunktion och amenorré vilka ingår i avsnitt 4.8 i de flesta av de produktresuméer som granskats. Den rimliga verkningsmekanismen, redan listade biverkningar och relevanta litteraturpublikationer utgör en tillräcklig motivering för att rekommendera en uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumé för metadoninnehållande produkter och motsvarande uppdateringar av bipacksedel.

Hypoglykemi

Ett antal publikationer som publicerades under rapporteringsintervallet lyfte fram allvarliga fall av hypoglykemi i samband med överdosering eller dosökning av metadon, medan vissa visade en stark koppling mellan exponering av metadon och hypoglykemi. En tydlig dosresponskurva är uppenbar och liknande effekter har inte setts för andra opioider. Det rekommenderas därför att

uppdatera avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9 i produktresumé och motsvarande uppdateringar av bipacksedel med biverkningen hypoglykemi.

CMDh håller med om de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl för att ändra villkoren för godkännande för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för metadon anser CMDh att nytta-riskförhållandet för det eller de läkemedel som innehåller metadon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh når den ståndpunkten att godkännandena för försäljning för produkter inom ramen för denna PSUR-bedömning bör ändras. I den utsträckning som ytterligare läkemedel som innehåller metadon för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMDh att de berörda medlemsstaterna och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till denna CMDh-ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar av produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Följande ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen metadon som absorberas systemiskt rekommenderas (ny text **understruken och i fet stil**, borttagen text ~~genomstruken~~):

1. Opioidtoxicitet hos spädbarn exponerade via bröstmjök

Produktresumé

Avsnitt 4.6 Amning

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjök. Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av metadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till om kvinnan står på en stabil underhållsdos av metadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör metadondosen vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sedering och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden metadon som utsöndras i bröstmjök inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Bipacksedel:

Avsnitt 2

Graviditet och amning

Tala med läkare om du ammar eller planerar att amma medan du tar metadon eftersom det kan påverka ditt barn. Övervaka ditt barn avseende onormala tecken och symtom som ökad dåsig het (mer än vanligt), andningssvårigheter eller muskelslapphet; om läkaren beslutat att du kan amma under behandlingen. Kontakta läkare omedelbart om du märker något av dessa symtom.

2. Binjurebarksinsufficiens

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Binjurebarksinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Bipacksedel

Avsnitt 2 Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal om du får något av följande symtom medan du tar X:

- Svaghet, trötthet, aptitlöshet, illamående, kräkningar eller lågt blodtryck. Detta kan vara symtom på att binjurarna producerar för lite av hormonet kortisol, och du kan behöva ta hormontillskott.

3. Minskade nivåer av könshormoner

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Bipacksedel

Avsnitt 2 Varningar och försiktighet

Långvarig användning kan leda till minskade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av hormonet prolaktin. Kontakta läkare om du får symtom som minskad sexlust, impotens eller utebliven menstruation.

4. Interaktion med serotonerga läkemedel

Produktresumé

Avsnitt 4.5

Serotonerga läkemedel:

Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotonininsyndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Bipacksedel

Avsnitt 2 - Andra läkemedel och metadon

Risken för biverkningar ökar om du använder metadon samtidigt med antidepressiva läkemedel (t.ex. citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin, amitriptylin, klomipramin, imipramin och nortriptylin). Kontakta läkare om du får symtom som:

- **påverkan på psykisk hälsa (t.ex. oro (agitation), hallucinationer eller koma)**
- **snabb hjärtrytm, instabilt blodtryck eller feber**
- **överdrivna reflexer, nedsatt koordination, muskelstelhet**
- **symtom från magtarmkanalen (t.ex. illamående, kräkningar eller diarré)**

5. Hypoglykemi

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Hypoglykemi

Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon. Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9)

Avsnitt 4.8

Metabolism och nutrition SOC

Hypoglykemi (Ingen känd frekvens).

Avsnitt 4.9

Hypoglykemi har rapporterats.

Bipacksedel

Avsnitt 3 - Om du har tagit för stor mängd av X

Det kan leda till **låg blodsockernivå**

Avsnitt 4 - Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): låg blodsockernivå

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

| | |
|---|------------------------|
| Antagande av CMDh:s ställningstagande: | Januari 2020 CMDh-möte |
| Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av ställningstagandets bilagor: | 15 mars 2020 |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämnande av ändringen från innehavaren av godkännandet för försäljning): | 14 maj 2020 |