

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:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um lyfjamisnotkun og ávanabindingu (óþjófþak) úr heimildum og nýlegu mati á öðrum PSUSA fyrir óþjófþak, telur PRAC að leggja þurfi aukna áherslu á fyrirliggjandi viðvörðun um ávanabindingu og möguleika á misnotkun. Ávanabinding er ekki endurspegluð með samræmdum hætti í kafla 4.8 í ýmsum innlendum samantektum á eiginleikum lyfs. Ávanabinding skal vera endurspegluð í kafla 4.8 undir líffæraflokknum Geðræn vandamál í öllum samantektum á eiginleikum lyfs. Ekki er hægt að reikna út tíðni ávanabindingar við notkun metadóns á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga. Þar af leiðandi skal bæta við ávanabindingu með tíðninni „ekki þekkt“ þar sem engin tíðni er skráð eins og er.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um inntöku fyrir slysi hjá börnum telur PRAC enn fremur að gera þurfi breytingar á fylgiseðlinum til að varpa ljósi á hugsanlegar alvarlegar afleiðingar af inntöku fyrir slysi og mikilvægi viðeigandi geymslu.

Enn fremur telur PRAC að uppfæra þurfi kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs til að endurspeglar milliverkanir við gabapentínóíða og kannabínóíða, byggt á upplýsingum úr tilvikaskýrslum eftir markaðssetningu og heimildum, og að teknu tilliti til fyrirliggjandi endurspeglunar í öðrum lyfjaupplýsingum, með samsvarandi uppfærslum í fylgiseðlinum.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um innlyksuheilabólgu vegna eitrunar í tengslum við ofskömmtun metadóns úr heimildum, telur PRAC að uppfæra þurfi kafla 4.9 til að endurspeglar þetta sem einkenni um bráða ofskömmtun.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um hættu á miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) úr heimildum og aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC enn fremur að orsakasamband á milli metadóns og miðlægs kæfisvefns sé raunhæfur möguleiki og telur að uppfærslur á kafla 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með samsvarandi uppfærslum á fylgiseðli séu nauðsynlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra 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

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.2 (þar sem metadón er viðurkennd ábending fyrir verkjameðferð)

Lyfjagjöf

...

Markmið og lok meðferðar

Áður en meðferð með [lyfjaheiti] er hafin skal komast að samkomulagi við sjúklinginn um meðferðaráætlun, þar á meðal lengd og markmið meðferðar, í samræmi við leiðbeiningar um verkjastillingu. Tíð samskipti skulu vera á milli læknis og sjúklings meðan á meðferð stendur til að meta þörf fyrir áframhaldandi meðferð, íhuga lok meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur á meðferð með metadóni að halda, getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni (sjá kafla 4.4). Ef fullnægjandi verkjastilling næst ekki, skal íhuga möguleika á þolmyndun og versnun á undirliggjandi sjúkdómi (sjá kafla 4.4).

Kafla 4.4 (öllum markaðsleyfi, nema annað sé tekið fram)

Fíkn/þol/ávanabinding **Ópíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)**

Metadón er **ópíóíða** sterkt-verkjalyf og er mjög ávanabindandi. Það hefur langan helmingunartíma og getur því safnast upp. Stakur skammtur sem dregur úr einkennum getur leitt til uppsöfnunar og hugsanlegs dauða ef hann er tekinn daglega.

Þol og ávanabinding geta komið fyrir eins og við notkun morfíns.

Eins og á við um aðra ópíóíða getur þol og líkamleg og/eða sálræn ávanabinding myndast við endurtekna gjöf metadóns.

(Eftirfarandi tvær setningar eiga við þar sem metadón er viðurkennd ábending fyrir verkjameðferð)

Endurtekin notkun [lyfjaheiti] getur leitt til ópíóíðafíknar (Opioid Use Disorder, OUD) þegar það er notað til meðferðar við verkjum. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á ópíóíðafíkn.

Áður en meðferð með [lyfjaheiti] er hafin og meðan á henni stendur skal komast að samkomulagi við sjúklinginn um markmið meðferðar og áætlun um stöðvun meðferðar (sjá kafla 4.2). Einnig skal upplýsa sjúklinginn um áhættu og einkenni ópíóíðafíknar áður en meðferð er hafin og meðan á henni stendur. Ef þessi einkenni koma fyrir skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækninn.

Misnotkun eða vísvitandi röng notkun á [vöruheiti] getur leitt til ofskömmunar og/eða dauða.

Hættan á ópíóíðafíkn er aukin hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um vímuefnaneyslu (þar á meðal áfengisfíkn), hjá þeim sem nota tóbak og hjá sjúklingum með persónulega sögu um aðra geðsjúkdóma (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Hafa þarf eftirlit með sjúklingum með tilliti til ásóknar í lyf (t.d. ef þeir óska of snemma eftir lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðvirkra lyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal samráð við sérfræðing í fíknisjúkdómum þegar um er að ræða sjúklinga með einkennum ópíóíðafíknar.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, b.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum með miðlægum kæfisvefn.

Kafli 4.5

Bæta skal við milliverkun sem hér segir:

Samhliða notkun ópíóíða og gabapentínóíða (gabapentíns og pregabalíns) eykur hættuna á ofskömmun ópíóíða, öndunarbælingu og dauða.

.....

Kannabídíól

Samhliða gjöf kannabídíóls getur leitt til aukinnar plasmabéttu metadóns.

Kafli 4.8

Líffæraflokkurinn Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Heilkenni miðlægs kæfisvefns (í tíðniflokknum Tíðni ekki þekkt).

Líffæraflokkurinn Geðræn vandamál:

Ávanabinding (í tíðniflokknum Tíðni ekki þekkt nema önnur tíðni hafi þegar verið tilgreind).

Kafli 4.9

Innlyksuheilabólga af völdum eitrunar hefur komið fyrir við ofskömmun metadóns.

Fylgiseðill

Kafli 2.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hafa skal í huga að langvarandi notkun metadóns getur leitt til þols fyrir lyfinu og bæði líkamlegri og sálrænni fíkn í metadón. Ef þú hefur einhverjar áhyggjur skaltu leita til læknisins áður en þér er gefið lyfið

Þol, ávanabinding og fíkn

Lyfið inniheldur metadón sem er ópíóíðalyf. Endurtekin notkun ópíóíða getur leitt til þess að lyfið hefur minni áhrif (þú venst því, myndar þol). Endurtekin notkun á [lyfjaheiti] getur einnig valdið ávanabindingu, misnotkun og fíkn, sem getur leitt til lífshættulegrar ofskömmunar. (Eftirfarandi setning á við þar sem metadón er viðurkennd ábending fyrir verkjameðferð) Hættan á þessum aukaverkunum getur aukist með stærri skammti og lengri notkunartíma.

Ávanabinding eða fíkn getur valdið því að þér finnst þú ekki lengur hafa stjórn á því hversu mikið lyf þú þarft að taka eða hversu oft þú þarft að taka það. (Eftirfarandi setning á við þar sem metadón er viðurkennd ábending fyrir verkjameðferð) Þegar lyfið er notað til meðferðar við verkjum gætir þér fundist þú þurfa að halda áfram að taka það, jafnvel þótt það hjálpi ekki til við að draga úr verkjunum

Hættan á ávanabindingu er mismunandi eftir einstaklingum. Þú gætir verið í meiri hættu

á ávanabindingu eða fíkn í {lyfjaheiti} ef:

– Þú eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háður áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða ólöglegum lyfjum („fíkn“).

– Þú reykir.

– Þú hefur einhvern tíma átt í erfiðleikum með geðslag (bunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma

Ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi einkennum á meðan þú tekur {lyfjaheiti}, gæti það verið merki um ávanabindingu eða fíkn.

– Þú þarft að taka lyfið lengur en læknirinn hefur ráðlagt

– Þú þarft að taka meira en ráðlagðan skammt

– Þú notar lyfið af öðrum ástæðum en samkvæmt ávísun, t.d. „til að róa þig“ eða „hjálpa þér að sofa“

– Þú hefur gert ítrekaðar, árangurslausar tilraunir til að hætta eða hafa stjórn á notkun lyfsins

– Þegar þú hættir að taka lyfið finnur þú fyrir vanlíðan, og þér líður betur þegar þú tekur lyfið á ný („fráhrarfseinkenni“)

Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu hafa samband við lækninn til að ræða um hvaða meðferð henti þér best, þar á meðal hvenær rétt sé að hætta töku lyfsins og hvernig hætta skuli töku lyfsins á öruggan hátt (sjá kafla 3, Ef hætt er að taka {lyfjaheiti}).

Áður en byrjað er að nota [lyf]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Svefntengdar öndunartruflanir

[Lyfjaheiti] getur valdið svefntengdum öndunarerfiðleikum eins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisskortum (lítið magn af súrefni í blóðinu). Einkennin geta verið öndunarhlé í svefni, vöknun á nóttunni vegna mæði, erfiðleikar við að haldast sofandi eða óhófleg syfja á daginn. Ef þú eða annar einstaklingur verður var við þessi einkenni hjá þér skaltu hafa samband við lækninn. Læknirinn gæti íhugað að minnka skammtinn.

Notkun annarra lyfja samhliða [lyfjaheiti]

Láttu lækninn vita ef þú notar einhver af eftirtöldum lyfjum:

.....

Kannabídíól (lyf notað til meðferðar á flogum)

Gabapentín og pregabalín (lyf notuð til meðferðar á flogaveiki, taugaverk eða kvíða) geta aukið hættuna á ofskömmtun ópíóíða, öndunarþælingu (öndunarerfiðleikum) og geta verið lífshættuleg.

Kafla 3. Hvernig nota á [lyfjaheiti]

<Notið lyfið alltaf eins og læknirinn <eða lyfjafræðingur> hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá <lækninum> <eða> <lyfjafræðingi>.>

(Eftirfarandi setning á við þar sem metadón er viðurkennd ábending fyrir verkjameðferð)

Læknirinn mun ræða við þig áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferðinni stendur, um við hverju megi búast þegar þú notar {lyfjaheiti}, hvenær og hversu lengi þú þurfir að taka lyfið, hvenær þú eigir að hafa samband við lækninn og hvenær þú þurfir að hætta notkun lyfsins (sjá einnig ef þú hættir að taka {lyfjaheiti}).

...

Ef tekinn er stærri skammtur af en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mikið metadón getur þú fengið eftirfarandi:

...

...

- Heilasjúkdóm (þekktur sem innlyksuheilabólga vegna eitrunar)

Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: (nema önnur tíðni hafi þegar verið tilgreind):

Þú getur orðið háð/ur (lyfjaheiti) (frekari upplýsingar má finna í kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur)

Kæfisvefn (öndunarhlé í svefni)

Kafli 5. Hvernig geyma á [lyfjaheiti]

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá. **Geymið lyfið á öruggu og læstu geymslusvæði þar sem aðrir hafa ekki aðgang að því. Það getur valdið alvarlegum skaða og verið banvænt fyrir þá sem ekki hafa ekki fengið lyfinu ávísað.**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	13. mars 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2023