

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Óskað var eftir því að gerðar yrðu nokkrar breytingar á samantekt á eiginleikum metadóns sem hluti af samhliða PSUSA ferlinu og í samræmi við nýlegar uppfærslur á lyfjaupplýsingum fyrir aðra ópíóíða. Þar sem metadón er handhverf blanda af levómetadóni og dexrómetadóni er talið réttlætanlegt að innleiða breytingarnar einnig fyrir levómetadón.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um lyfjamisnotkun og fíkn (ópíóíðafíkn) úr heimildum og nýlegu mati á öðrum PSUSA fyrir ópíóíða, telur PRAC að leggja þurfi aukna áherslu á fyrirliggjandi viðvörðun um lyfjafíkn 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 Geðraskanir í öllum samantektum á eiginleikum lyfs. Ekki er hægt að reikna út tíðni ávanabindingar 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 ennfremur að breytingar á fylgiseðlinum séu réttlætanlegar til að varpa ljósi á hugsanlegar alvarlegar afleiðingar af inntöku fyrir slysi og mikilvægi viðeigandi geymslu.

Ennfremur telur PRAC að uppfærslur á kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs séu réttlætanlegar til að endurspeglar milliverkanir við gabapentínóíða og kannabisefni, 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 eitrunarhvítfrumnaheilakvilla í tengslum við ofskömmtun metadóns úr heimildum, telur PRAC að uppfærslur á kafla 4.9 séu réttlætanlegar 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 aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC ennfremur að orsakasamband á milli levómetadóns 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 réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir levómetadón telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda levómetadón, 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 levómetadón 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 levómetadón er viðurkennd ábending fyrir verkjameðferð)

Lyfjagjöf

...

Markmið og stöðvun 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 verkjastjórnun. Tíð samskipti skulu vera á milli læknis og sjúklings meðan á meðferð stendur til að meta þörf fyrir áframhaldandi meðferð, íhuga stöðvun meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur á meðferð með levómetadóni að halda, getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni (sjá kafla 4.4). Ef fullnægjandi verkjastjórnun 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 fíkn)**

Levómetadón 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, líkamleg og/eða sálræn fíkn þróast við endurtekna gjöf levómetadóns.

(Eftirfarandi tvær setningar eiga við þar sem levómetadón 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 eða 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 áfyllingu). 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 einkenni óríóíðafíknar.

Svefntengdar öndunartruflanir

Óríóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun óríóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt óríóíða hjá sjúklingum með miðlægum kæfisvefni.

Kafli 4.5

Bæta skal við milliverkun sem hér segir:

Samhliða notkun óríóíða og gabapentíníða (gabapentíns og pregabalíns) eykur hættuna á ofskömmun óríóíða, 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

Eitrunarhvítfrumnaheilakvilli hefur komið fram við ofskömmun metadóns

Fylgiseðill

Kafli 2.

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Þol, ávanabinding og fíkn

Lyfið inniheldur levómetadón sem er óríóíðalyf. Endurtekin notkun óríóíða 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 levómetadón 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 levómetadón 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 skapið (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 að þú hafir þróað með þér 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 („fráhvarfseinkenni“)

Ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna skaltu hafa samband við lækinn 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 finnur fyrir þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Læknirinn gæti íhugað að minnka skammtinn.

Notkun annarra lyfja samhliða [lyfjaheiti]

Láttu lækinn 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, öndunarbælingu (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 levómetadón 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 lækinn 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 levómetadón getur þú fengið eftirfarandi:

...

...

- Heilasjúkdóm (þekktur sem eitrunarhvítfrumnaheilakvilli)

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:	12. mars 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2023