

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor levomethadon, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Toxiciteit van opioïden bij zuigelingen via de moedermelk

Op basis van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), die in maart 2019 werd gepubliceerd, werd de innovatoren van levomethadon en methadon verzocht een kritische analyse aan te leveren met betrekking tot het risico voor zuigelingen die via de moedermelk worden blootgesteld. Er kan niet voldoende bewijs worden gehaald uit de drie gevallen gerelateerd aan levomethadon voor bijwerkingen (ADR's) bij zuigelingen die via de moedermelk worden blootgesteld aan het bedrijfsproduct levomethadon. Er zijn daarentegen wel aanwijzingen uit gepubliceerde gevallen in de literatuur over methadon.

Maar, zoals uiteengezet in de parallele beoordeling voor PSUSA/00002004/201905, bevatten de gepubliceerde gegevens gevallen van ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij zuigelingen die werden blootgesteld aan methadon via de moedermelk. Het totale aantal gemelde toxiciteitsgevallen, en meer in het bijzonder, sterfgevallen bij zuigelingen die borstvoeding kregen, blijft zeer laag en het vaststellen van causaliteit is een grote uitdaging vanwege een aantal andere verstorende of predisponerende factoren. De gepresenteerde gevallen worden als onvoldoende beschouwd om enige update hierover in de productinformatie te ondersteunen. Desondanks wordt er geen risicominimaliseringsadvies voor moeders met betrekking tot het monitoren van bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen routinematig in de productinformatie opgenomen. Slechts enkele producten benadrukken de noodzaak om op sedatie te controleren. Ondanks de beperkingen van de beschikbare gegevens wordt het als prudent beschouwd om de productinformatie voor methadon (een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon) bij te werken inzake gebruik tijdens de lactatie.

Aangezien werd aangetoond dat levomethadon ook in moedermelk terecht komt, wordt ook een wijziging in de productinformatie voor levomethadon aanbevolen.

Interactie met serotonerge geneesmiddelen

Tijdens de periodieke veiligheidsupdateperiode (PSUR-periode) publiceerde de Food and Drug Administration (FDA) een veiligheidsmededeling met betrekking tot het serotoninesyndroom voor de gehele klasse van opioïde pijnstillers. Een aantal houders van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH's) heeft hun productinformatie bijgewerkt op basis van het bericht van de FDA. Er werden gevallen van serotoninesyndroom vastgesteld met methadon in het EudraVigilance Data Analyse System (EVDAS), waarbij in alle gevallen gelijktijdige medicatie werd gerapporteerd, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), selectieve serotonine- en norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva (TCA) of verboden middelen. Er is ook sprake van een toename in de gepubliceerde literatuur waarin het serotoninesyndroom bij methadongebruikers wordt beschreven, en de rol van methadon kan in deze gevallen niet uitgesloten worden. Bovendien zijn synthetische piperidine-opioïden (zoals methadon) zwakke serotonineheropnameremmers, wat kan leiden tot een stijging van de serotoninespiegel. Op basis van deze gegevens stemde het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) ermee in

dat, aangezien methadon een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon is, ook updates van rubriek 4.5 van de samenvatting van de kenmerken van het product (SmPC) en bijsluiter (PIL) voor levomethadon worden aanbevolen.

Bijnierinsufficiëntie

Tijdens de PSUR-periode publiceerde de FDA een veiligheidsmededeling met betrekking tot bijnierinsufficiëntie voor de gehele klasse van opioïde pijnstillers. Een aantal MAH's van methadon heeft hun productinformatie bijgewerkt op basis van het bericht van de FDA. De meeste SmPC's bevatten een waarschuwing over het risico op verslechtering van bijnierinsufficiëntie bij personen met reeds bestaande adrenocorticale insufficiëntie. In EVDAS zijn er 8 gevallen (2 spontaan gerapporteerde en 6 uit de literatuur) waarin bijnierinsufficiëntie in samenhang met het gebruik van methadon wordt aangehaald.

Het bewijs uit individuele casusveiligheidsrapporten en gepubliceerde literatuur is beperkt, maar een aantal aannemelijke mechanismen voor door methadon geïnduceerde bijnierinsufficiëntie zijn in de medische literatuur gepubliceerd om te ondersteunen dat het toedienen van opioïden mogelijk een interactie veroorzaakt met hypothalamus-hypofyse-routes en kan samenhangen met een verminderde glucocorticoïdenrespons op acute activering van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as). De via adrenocorticotroop hormoon (ACTH) gemedieerde cortisolafgifte was significant lager bij chronische methadongebruikers, wat suggereert dat het chronische gebruik van opiaten het ACTH/bèta-endorfinesysteem kan uitputten, wat secundair hypoadrenalisme veroorzaakt. Bij 5 verslaafde patiënten die met methadon werden behandeld, werd een vermindering van de cortisolafgifte na ACTH waargenomen. Vergelijkbaar met de benadering bij morfine en vanwege de ernst van het potentiële risico, stemde het PRAC in met updates van rubriek 4.4 van de SmPC (en van de PIL) voor levomethadon aangezien methadon een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon is, om een waarschuwing in te voegen dat opioïde analgetica reversibele bijnierinsufficiëntie kunnen veroorzaken, wat monitoring en substitutietherapie met glucocorticoïden noodzakelijk maakt.

Afname van de geslachtshormonen

Tijdens de PSUR-periode publiceerde de FDA een veiligheidsmededeling met betrekking tot het serotoninesyndroom voor de gehele klasse van opioïde pijnstillers. Een aantal MAH's heeft hun productinformatie bijgewerkt op basis van het bericht van de FDA. Opioïden, zowel endogeen als exogeen, kunnen zich binden aan opioïde-receptoren, voornamelijk in de hypothalamus en mogelijk ook in de hypofyse en de gonaden, waardoor de gonadale functie wordt gemoduleerd. De gegevens suggereren dat de meeste opioïden, wanneer ze voor een langere periode gebruikt worden, in staat zijn om hypogonadisme te induceren, met of zonder symptomen van seksuele disfunctie. Gegevens uit spontane meldingen zijn moeilijker te interpreteren, gezien de aard van de rapportering en verwachte versturende factoren. Vaak voorkomende manifestaties omvatten onder meer laag libido, erectiele disfunctie en amenorrhoe, die in rubriek 4.8 van de meeste herziene SmPC's staan vermeld. Het plausibele werkingsmechanisme, reeds genoemd in publicaties van PT's en relevante literatuur, bieden voldoende rechtvaardiging om een update van rubriek 4.4 van de SmPC van methadonbevattende producten aan te bevelen. Dergelijke updates worden door het PRAC daarom ook aanbevolen voor levomethadon.

Hypoglykemie

Tijdens de rapporteringsperiode werd een aantal wetenschappelijke artikelen gepubliceerd, waarbij de nadruk lag op ernstige gevallen van hypoglykemie binnen de context van een overdosis methadon of

dosisverhoging, waarbij sommige een sterke samenhang aantoonden tussen methadonblootstelling en verlaging van de bloedglucose en een significant verhoogd aantal gevallen van hypoglykemie. Het effect lijkt vergelijkbaar te zijn voor zowel intraveneuze (IV) als orale toediening van methadon. Een dosis-responscurve is overduidelijk en vergelijkbare effecten werden niet waargenomen voor andere opioïden, wat suggereert dat dit effect specifiek kan zijn voor methadon. De relatief lange halfwaardetijd van methadon in vergelijking met andere opioïden kan een mechanisme suggereren dat samenhangt met het constante effect op de HPA-as, hoewel aanvullend onderzoek nodig is. Gezien het grote aantal publicaties tijdens de rapporteringsperiode, die alle ernstige gevallen van hypoglykemie benadrukken binnen de context van een overdosis methadon of dosisverhoging, wordt aanbevolen om de rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9 van de SmPC (en bijbehorende updates voor de PIL) bij te werken met de PT hypoglykemie. Dergelijke updates worden door het PRAC daarom ook aanbevolen voor levomethadon.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor levomethadon is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) levomethadon bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor andere geneesmiddelen die levomethadon bevatten die op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

1. Toxiciteit van opioïden bij zuigelingen via de moedermelk

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.6 Borstvoeding

Levomethadon wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.

Voor levomethadon moet bij de beslissing om borstvoeding aan te bevelen rekening worden gehouden met het advies van de klinisch specialist en moet worden nagegaan of de vrouw een stabiele onderhoudsdosis levomethadon gebruikt en of er sprake is van enig voortdurend gebruik van verboden middelen. Als borstvoeding wordt overwogen, moet de dosis levomethadon zo laag als mogelijk zijn. Voorschrijvers dienen vrouwen die borstvoeding geven, het advies te geven om de zuigeling te controleren op sedatie en ademhalingsproblemen en om onmiddellijk medische hulp in te schakelen als dit zich voordoet. Hoewel de hoeveelheid levomethadon die wordt uitgescheiden in moedermelk niet voldoende is om de ontwenningsverschijnselen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, volledig te onderdrukken, kan het de ernst van neonataal abstinentiesyndroom afzwakken. Als het noodzakelijk is om de borstvoeding stop te zetten, moet dit geleidelijk gebeuren, omdat abrupt stoppen de ontwenningsverschijnselen bij de zuigeling zou kunnen doen toenemen.

Bijsluiter

Rubriek 2

Zwangerschap en borstvoeding

<Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker> voordat u dit geneesmiddel gebruikt.>

Praat met uw arts als u borstvoeding geeft of erover nadenkt om borstvoeding te gaan geven terwijl u levomethadon gebruikt, want dit kan invloed hebben op uw baby. Controleer uw baby op abnormale tekenen en symptomen, zoals sufheid (meer dan normaal), ademhalingsproblemen of slapheid. Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen opmerkt.

2. Bijnierinsufficiëntie

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Bijnierinsufficiëntie

Opioïden kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken, wat monitoring en substitutietherapie met glucocorticoiden noodzakelijk maakt. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn onder meer nausea, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid of lage bloeddruk.

Bijsluiter

Rubriek 2 Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts of apotheker als u een van de volgende symptomen ervaart terwijl u X gebruikt:

- Zwakheid, vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken of lage bloeddruk. Dit kan een symptoom zijn van dat de bijnieren te weinig van het hormoon cortisol produceren, en het kan zijn dat u hormoonsupplementen moet nemen.

3. Afname van geslachtshormonen

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Afname van geslachtshormonen en toename van prolactine

Langdurig gebruik van opioïden kan gepaard gaan met lagere spiegels van de geslachtshormonen en hogere spiegels van het hormoon prolactine. Symptomen zijn onder meer een verminderd libido, impotentie of amenorroe.

Bijsluiter

Rubriek 2 Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Langdurig gebruik van opioïden kan gepaard gaan met lagere niveaus van de geslachtshormonen en verhoogde niveaus van het hormoon genaamd prolactine. Neem contact op met uw arts als u symptomen ervaart zoals een verminderd libido, impotentie of uitblijven van menstruatie (amenorroe).

4. Interactie met serotonerge geneesmiddelen

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5

Serotonerge geneesmiddelen:

Serotonergisch syndroom kan optreden bij gelijktijdige toediening van methadon (een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon) en pethidine, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en serotoninemiddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en tricyclische antidepressiva (TCA's). De symptomen van het serotoninesyndroom kunnen psychische toestandsveranderingen, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen omvatten.

Bijsluiter

Rubriek 2 – Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Het risico op bijwerkingen neemt toe als u levomethadon gelijktijdig gebruikt met antidepressiva (zoals citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine, amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline). Neem contact op met uw arts als u symptomen ervaart zoals:

- veranderingen in uw geestelijke gesteldheid (bijv. rusteloosheid, hallucinaties, coma)
- snelle hartslag, instabiele bloeddruk, koorts

- **overdreven reflexen, verminderde coördinatie, spierstijfheid**
- **maag-darmverschijnselen (bijv. misselijkheid, braken, diarree)**

5. Hypoglykemie

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Hypoglykemie

Hypoglykemie is waargenomen in de context van een overdosis methadon (een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon) of dosisverhoging. Regelmatige controle van de bloedsuiker wordt aanbevolen tijdens dosisverhoging (zie rubriek 4.8 en rubriek 4.9)

Rubriek 4.8

Voedings- en stofwisselingsstoornissen SOC

Hypoglykemie (frequentie niet bekend).

Rubriek 4.9

Hypoglykemie is gemeld.

Bijsluiter

Rubriek 3 - Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Dit kan resulteren in **een lage bloedsuikerspiegel.**

Rubriek 4 - Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend: lage bloedsuikerspiegel

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari / 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 maart 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14 mei 2020