

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:

Als onderdeel van de parallelle PSUSA-procedure en in overeenstemming met recente updates van de productinformatie voor andere opiaten werden een aantal wijzigingen gevraagd voor de SPC van methadon. Aangezien methadon een racemisch mengsel is van levomethadon en dextromethadon, wordt het als gerechtvaardigd beschouwd dat de wijzigingen ook voor levomethadon worden geïmplementeerd.

In het kader van beschikbare gegevens over drugsmisbruik en -afhankelijkheid (opiaatgebruiksstoornis) uit de literatuur en recente beoordelingen van andere PSUSA's van opiaten, is het PRAC van mening dat de bestaande waarschuwing over drugsafhankelijkheid en het potentiële misbruik sterker moet worden benadrukt. In rubriek 4.8 van de diverse nationale SPC's wordt afhankelijkheid niet consequent vermeld. In rubriek 4.8 moet in alle SPC's onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen afhankelijkheid worden vermeld. Er kan geen frequentie voor afhankelijkheid worden berekend op basis van de beschikbare gegevens. Daarom moet op plaatsen waar momenteel geen frequentie wordt vermeld, afhankelijkheid worden toegevoegd met een frequentie van 'niet bekend'.

In het kader van beschikbare gegevens over accidenteel inslikken bij de pediatrische populatie is het PRAC bovendien van mening dat aanpassingen in de bijsluiter gerechtvaardigd zijn om de potentieel ernstige gevolgen van accidenteel inslikken en het belang van juiste bewaring te benadrukken.

Verder is het PRAC, op basis van gegevens uit meldingen van gevallen in de postmarketingfase en uit de literatuur, en rekening houdend met de bestaande vermeldingen in andere productinformatie, van mening dat updates van rubriek 4.5 van de SPC gerechtvaardigd zijn om interacties met gabapentinoïden en cannabinoïden te vermelden, met dienovereenkomstige updates in de bijsluiter.

In het kader van beschikbare gegevens over toxische leuko-encefalopathie, binnen de context van overdosering van methadon in de literatuur, is het PRAC van mening dat updates in rubriek 4.9 gerechtvaardigd zijn om dit als een symptoom van acute overdosering te vermelden.

Verder is het PRAC van mening dat gezien de beschikbare gegevens over het risico op centrale slaapapneu (CSA) uit de literatuur en spontane meldingen, en een plausibel werkingsmechanisme, een oorzakelijk verband tussen levomethadon en centrale slaapapneu een redelijke mogelijkheid is en is het PRAC van mening dat updates in rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC met dienovereenkomstige updates in de bijsluiter gerechtvaardigd zijn.

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 zover bijkomende geneesmiddelen die levomethadon bevatten 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/handelsvergunningshouders 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)>

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.2 (waar voor levomethadon de indicatie voor de behandeling van pijn is geregistreerd)

Wijze van toediening

...

Doelstellingen en stopzetting van behandeling

Voordat een behandeling met [productnaam] wordt ingesteld, moeten een behandelstrategie, met inbegrip van de duur en de doelstellingen van behandeling, worden overeengekomen met de patiënt en in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbehandeling. Tijdens de behandeling moet er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting van de behandeling te overwegen en doseringen zo nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen therapie met levomethadon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). In afwezigheid van adequate pijnbeheersing, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Rubriek 4.4 (alle handelsvergunningen, tenzij anders vermeld)

~~Verstaving/Tolerantie/Afhankelijkheid~~ **Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)**
Levomethadon is **een opioïde** een narcoticum-analgeticum en is op zich uitermate verslavend. Het heeft een lange halfwaardetijd en kan zich daardoor ophopen. Een enkele dosis die symptomen zal verlichten, kan leiden tot ophoping en mogelijk overlijden als deze dagelijks wordt herhaald.

~~Zoals met morfine kunnen tolerantie en afhankelijkheid voorkomen.~~

Zoals met andere opiaten kunnen bij herhaalde toediening van levomethadon tolerantie, lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

(De volgende twee paragrafen zijn van toepassing waar voor levomethadon de indicatie voor de behandeling van pijn is geregistreerd)

Wanneer [productnaam] wordt gebruikt voor de behandeling van pijn, kan herhaald gebruik ervan leiden tot opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en langere duur van behandeling met een opiaat kan leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van opiaatgebruiksstoornis.

Voordat een behandeling met [productnaam] wordt ingesteld en tijdens de behandeling, moeten de doelstellingen van de behandeling en een plan voor stopzetting van de behandeling met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van opiaatgebruiksstoornis. Als deze tekenen zich voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Misbruik of opzettelijk misbruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden.

Het risico op het ontwikkelen van opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broer/zus) van middelengebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere stoornissen van de geestelijke gezondheid (bijvoorbeeld ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroeg herhaalmedicatie vragen). Dit omvat de controle van gelijktijdig gebruikte opiaten en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines). Voor

patiënten met tekenen en symptomen van opiaatgebruiksstoornis moet een consult met een verslavingsdeskundige worden overwogen.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opiaten kunnen leiden tot slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Gebruik van opiaten verhoogt het risico op CSA, afhankelijk van de dosis. Bij patiënten die CSA hebben, moet overwogen worden om de totale dosering van opiaten te verlagen.

Rubriek 4.5

Een interactie moet als volgt worden toegevoegd:

Het gelijktijdige gebruik van opiaten en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opiaten, onderdrukte ademhaling en overlijden.

.....

Cannabidiol

Gelijktijdige toediening van cannabidiol kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van methadon.

Rubriek 4.8

Systeem/orgaanklasse Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Centraal slaap apneu syndroom (met frequentie categorie 'Niet bekend').

Systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen:

Afhankelijkheid (met frequentie categorie 'Niet bekend', tenzij een andere frequentie al wordt vermeld).

Rubriek 4.9

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij overdosering van methadon.

Bijsluiter

Rubriek 2.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U moet weten dat langdurig gebruik van levomethadon kan leiden tot gewenning van het geneesmiddel en zowel lichamelijke als psychologische verslaving aan levomethadon. Maakt u zich zorgen? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Gewenning, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat levomethadon. Dat is een sterke pijnstiller (opiaat). Door herhaald gebruik van opiaten is het mogelijk dat het geneesmiddel minder goed werkt (u went eraan; dit wordt ook gewenning (tolerantie) genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving. Deze kunnen leiden tot een levensbedreigende overdosis. (De volgende zin is van toepassing waar voor levomethadon de indicatie voor de behandeling van pijn is geregistreerd) Het risico op deze bijwerkingen kan groter zijn met een hogere dosis en met een langer durend gebruik.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u niet meer onder controle heeft hoeveel geneesmiddel u moet innemen of hoe vaak u het moet innemen. (De volgende zin is van toepassing waar voor levomethadon de indicatie voor de behandeling van pijn is geregistreerd) Gebruikt u uw geneesmiddel voor de behandeling van pijn? Dan kunt u het gevoel hebben dat u uw geneesmiddel moet blijven gebruiken, ook als het niet helpt voor het verlichten van uw pijn.

**Het risico op afhankelijkheid of verslaving is voor elke persoon anders. U heeft mogelijk een groter risico op afhankelijkheid of verslaving van {productnaam} als:
- u of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of afhankelijk is geweest van**

alcohol, voorgeschreven geneesmiddelen of illegale drugs ('verslaving');

- u rookt;

- u ooit problemen heeft gehad met uw gemoedstoestand (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere geestelijke ziektes bent behandeld door een psychiater.

Als u een van de volgende klachten opmerkt tijdens gebruik van {productnaam}, kan dat erop wijzen dat u afhankelijk of verslaafd bent geworden.

- U moet het geneesmiddel langer innemen dan door uw arts wordt geadviseerd.

- U moet meer dan de aanbevolen dosis innemen.

- U gebruikt het geneesmiddel voor andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om rustig te blijven' of 'als hulpmiddel om te kunnen slapen'.

- U heeft herhaalde, mislukte pogingen gedaan om te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of het gebruik van het geneesmiddel onder controle te brengen.

- U voelt zich onwel wanneer u stopt met het gebruik van geneesmiddel en u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel opnieuw gebruikt ('ontwenningverschijnselen').

Merkt u een van deze klachten op? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken welke behandelwijze voor u het beste is, met inbegrip van wanneer voor u het beste moment is om te stoppen en hoe u op een veilige manier kunt stoppen (zie rubriek 3, Als u stopt met het gebruik van dit middel).

Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Problemen met ademen die verband houden met de slaap

[productnaam] kan leiden tot problemen met ademen die verband houden met de slaap zoals kort stoppen van uw ademhaling tijdens de slaap (slaapapneu) en een lage zuurstofwaarde in het bloed (slaapgerelateerde hypoxemie). De klachten kunnen zijn: kort stoppen van uw ademhaling tijdens de slaap, 's nachts wakker worden vanwege kortademigheid, problemen bij het doorslapen of zich erg suf voelen overdag. Merkt u of iemand anders deze klachten op? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een verlaging van de dosis in overweging nemen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

.....

Cannabidiol (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van epileptische aanvallen)

Gabapentine en pregabaline (geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie, pijn door een zenuw, of angst) kunnen leiden tot een verhoogd risico op overdosis van opiaten, problemen met ademen (onderdrukte ademhaling) en kunnen levensbedreigend zijn.

Rubriek 3. Hoe neemt u dit middel in?

<<Gebruik><neem> dit geneesmiddel altijd <in> precies zoals uw arts <of apotheker> u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker>.>

(De volgende zin is van toepassing waar voor levomethadon de indicatie voor de behandeling van pijn is geregistreerd)

Voordat u start met de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van {productnaam}, wanneer en hoelang u het moet gebruiken, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u met het middel moet stoppen (zie ook Als u stopt met het innemen van dit middel).

...

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel levomethadon ingenomen? Dan kunt u de volgende klachten krijgen:

...

...

- Een ziekte van de hersenen (dit wordt toxische leuko-encefalopathie genoemd)

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend: (tenzij een andere frequentie al wordt vermeld):

**U kunt afhankelijk worden van (productnaam) (voor meer informatie, zie rubriek 2
Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?)**

Kort stoppen van uw ademhaling tijdens de slaap (slaapapneu)

Rubriek 5. Hoe bewaart u dit middel?

*Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. **Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en beveiligde bewaarplaats, waar anderen er niet bij kunnen. Het kan erg schadelijk en dodelijk zijn voor personen aan wie het niet is voorgeschreven.***

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2023