

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 methadon, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Opioïde toxiciteit bij baby's die via de moedermelk worden blootgesteld

De gepubliceerde literatuur bevat gevallen van ernstige bijwerkingen, gemeld bij baby's die aan methadon werden blootgesteld via de moedermelk. Het totaal aantal gemelde gevallen van toxiciteit en specifiek van fataliteiten bij baby's die borstvoeding kregen, blijft extreem laag. Het oorzakelijk verband vaststellen, is een enorme uitdaging omwille van een aantal andere storende of predisponerende factoren. De gemelde gevallen zijn niet voldoende om een eventuele bijwerking van de productinformatie hieromtrent te onderbouwen. Advies voor moeders om het risico te minimaliseren met betrekking tot het controleren op bijwerkingen bij baby's die borstvoeding krijgen, is echter niet stelselmatig aanwezig in de productinformatie. Slechts sommige producten benadrukken de noodzaak om te controleren op sedatie. Ondanks de beperkingen van de beschikbare gegevens, wordt aangenomen dat het verstandig is om de productinformatie bij te werken met informatie over het gebruik tijdens de borstvoeding, om moeders die borstvoeding geven consequente begeleiding te geven over de noodzaak om baby's nauwgezet te controleren terwijl ze borstvoeding krijgen.

Interactie met serotonerge geneesmiddelen

Er werd ook een toenemende hoeveelheid publicaties opgemerkt waarin het serotoninesyndroom bij methadongebruikers werd beschreven. De rol van methadon in deze gevallen kan niet uitgesloten worden. Bovendien zijn synthetische piperidine opioïden, zoals methadon, zwakke serotonineheropnameremmers, wat zou kunnen leiden tot een stijging van de serotoninespiegels. Op basis van deze gegevens worden updates van rubriek 4.5 van de SPC (en overeenkomstig van de bijsluiter) voorgesteld.

Bijnierinsufficiëntie

Een aantal mogelijke mechanismen voor methadon-geïnduceerde bijnierinsufficiëntie werden in de medische literatuur gepubliceerd om te onderbouwen dat toediening van opioïden kan interageren met hypothalamus-hypofyse-mechanismen en geassocieerd kan worden met een verminderde glucocorticoïderespons tot acute activatie van de HPA-as. ACTH-gemedieerde afgifte van cortisol was significant lager bij chronische methadongebruikers, wat suggereert dat chronisch opiaatgebruik het ACTH/bèta-endorfinesysteem kan uitputten waardoor secundair hypoadrenalisme ontstaat. Het is aanbevolen om rubriek 4.4 van alle SPC's en overeenkomstig de bijsluiter bij te werken met een waarschuwing dat opioïde analgetica reversibele bijnierinsufficiëntie kunnen veroorzaken die monitoring en glucocorticoïde substitutietherapie vereisen.

Verlaagde geslachtshormonen

Gegevens suggereren dat de meeste opioïden, indien op lange termijn gebruikt, hypogonadisme kunnen induceren met of zonder symptomen van seksuele functiestoornis. Veel voorkomende symptomen zijn laag libido, erectiele disfunctie en amenorroe die vermeld staan in rubriek 4.8 van de meeste herziene SPC's. Het mogelijke werkingsmechanisme, al vermeldde PT's en relevante literatuurpublicaties leveren voldoende argumenten om een bijwerking van rubriek 4.4 van de SPC van methadon-bevattende producten en overeenkomstige bijwerkingen aan de bijsluiter aan te bevelen.

Hypoglykemie

Een aantal publicaties werden gepubliceerd tijdens de rapporteringsperiode waarin ernstige gevallen van hypoglykemie werden benadrukt in het kader van methadon-overdosering of dosisescalatie. Sommige hiervan vertoonden een sterke associatie tussen blootstelling aan methadon en hypoglykemie. Een duidelijke dosis-responscurve is evident en er werden geen gelijkaardige effecten gezien voor andere opioïden. Daarom is het aanbevolen om rubriek 4.4, 4.8 en 4.9 van de SPC en overeenkomstig de bijsluiter bij te werken met de PT hypoglykemie.

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 methadon is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) methadon 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 methadon 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/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 van geneesmiddelen die de werkzame stof methadon bevatten en systemisch geabsorbeerd worden (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

1. Opioïdetoxiciteit bij baby's die borstvoeding krijgen

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.6 Borstvoeding

Methadon wordt in lage hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk. Bij de beslissing om borstvoeding aan te bevelen, moet rekening gehouden worden met het advies van een arts en moet in aanmerking genomen worden of de moeder een stabiele onderhoudsdosis van methadon neemt en of ze andere verboden stoffen neemt. Als borstvoeding overwogen wordt, moet de dosis methadon zo laag mogelijk zijn. De voorschrijvers moeten de vrouw die borstvoeding geeft, aanraden om de baby te controleren op sedatie en ademhalingsmoeilijkheden en om medische hulp te vragen als dit het geval is. Hoewel de hoeveelheid methadon die in de moedermelk wordt uitgescheiden onvoldoende is om ontwenningsverschijnselen volledig te onderdrukken bij baby's die borstvoeding krijgen, kan het de ernst van een neonataal abstinentiesyndroom wel verzachten. Als het noodzakelijk is om de borstvoeding stop te zetten, moet dit geleidelijk aan gebeuren omdat plots stoppen de ontwenningsverschijnselen bij de baby zou kunnen verhogen.

Bijsluiter:

Rubriek 2

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u erover denkt om borstvoeding te geven terwijl u methadon neemt. Dit kan namelijk invloed hebben op uw baby. Controleer uw baby op abnormale verschijnselen, zoals verhoogde slaperigheid (meer dan gewoonlijk), ademhalingsproblemen of slapheid. Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van deze verschijnselen opmerkt.

2. Bijnierinsufficiëntie

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïde substitutietherapie vereisen. Symptomen van bijnierinsufficiëntie kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, verlies van de eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid of lage bloeddruk.

Bijsluiter

Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn

Raadpleeg uw arts of apotheker als u een van de volgende symptomen krijgt terwijl u X inneemt:

- **Zwakte, vermoeidheid, verlies van de eetlust, misselijkheid, braken of lage bloeddruk. Dit kan een teken zijn dat de bijniereen onvoldoende van het hormoon cortisol aanmaken en het kan zijn dat u een hormoonsupplement moet innemen.**

3. Verlaagde geslachtshormonen

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Verlaagde geslachtshormonen en verhoogde prolactine

Langdurig gebruik van opioïde analgetica kan geassocieerd worden met een lager gehalte aan geslachtshormonen en een hoger gehalte aan prolactine. Symptomen bestaan uit verlaagd libido, impotentie of amenorroe.

Bijsluiter

Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn

Langdurig gebruik kan een lager gehalte aan geslachtshormonen en een hoger gehalte aan prolactine veroorzaken. Raadpleeg uw arts als u klachten krijgt zoals minder zin in seks, geen stijve penis kunnen krijgen bij seksuele opwinding (impotentie) of afwezigheid van menstruatie (amenorroe).

4. Interactie met serotonerge geneesmiddelen

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5

Serotonerge geneesmiddelen:

Het serotoninesyndroom kan optreden bij de gelijktijdige toediening van methadon met pethidine, monoamineoxidase(MAO)-remmers en serotoninebestanddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI) en tricyclische antidepressiva (TCA). De symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen in mentale staat, autonome instabiliteit, neuromusculaire anomalieën en/of maag-darmsymptomen.

Bijsluiter

Rubriek 2 – Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Het risico op bijwerkingen wordt hoger als u methadon gelijktijdig gebruikt met medicijnen tegen depressie (zoals citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine, amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline). Raadpleeg uw arts als u klachten krijgt zoals:

- **veranderingen in mentale staat (bv. zich zenuwachtig, opgewonden of onrustig voelen (agitatie), dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (hallucinaties), coma)**
- **snelle hartslag, onstabiel bloeddruk, koorts**
- **overdreven reflexen, verslechterde coördinatie, spierstijfheid**
- **maag-darmklachten (bv. misselijkheid, braken, diarree)**

5. Hypoglykemie

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Hypoglykemie

Hypoglykemie werd waargenomen in het kader van een overdosis of dosisverhoging van methadon. Regelmatige controle van de bloedsuikerspiegel wordt aanbevolen bij dosisverhoging (zie rubriek 4.8 en 4.9)

Rubriek 4.8

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hypoglykemie (frequentie niet bekend).

Rubriek 4.9

Hypoglykemie werd gerapporteerd.

Bijsluiter

Rubriek 3 – Heeft u teveel 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