

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for levometadon, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

### **Opioidtoksisitet hos spedbarn som eksponeres via morsmelk**

Basert på anbefalingen fra PRAC publisert i mars 2019 ble innehavere av markedsføringstillatelse (MT-innehavere) for levometadon og metadon bedt om å gi en kritisk analyse angående risikoen for spedbarn eksponert via morsmelk. Det kan ikke hentes tilstrekkelig bevis om bivirkninger av selskapets legemiddel med levometadon hos spedbarn eksponert via morsmelk fra de tre tilfellene relatert til levometadon. Bevis kommer derimot fra publiserte tilfeller i litteraturen som henviser til metadon.

Som gjort rede for i den parallelle utredningen av PSUSA/00002004/201905, inneholder imidlertid de publiserte dataene tilfeller av alvorlige bivirkninger rapportert hos spedbarn eksponert for metadon via morsmelk. Det totale antallet rapporterte tilfeller av toksisitet, og spesielt fataliteter, hos diende spedbarn forblir ekstremt lavt, og det er særdeles utfordrende å etablere en årsakssammenheng på grunn av en rekke forstyrrende eller predisponerende faktorer. De presenterte tilfellene anses som utilstrekkelig som støtte for oppdatering av produktinformasjonen i dette henseende. Råd til mødre om risikominimering i forhold til overvåking av bivirkninger hos diende spedbarn er likevel ikke rutinemessig med i produktinformasjonen, det er kun for enkelte legemidler at behovet for overvåking av sedasjon påpekes. Tross begrensingene i de tilgjengelige dataene anses det som veloverveid å oppdatere produktinformasjonen for metadon (en rasemisk blanding av levometadon og dekstrometadon) om bruk ved amming.

Da det er vist at levometadon også kan utskilles i morsmelk, er et tillegg til produktinformasjonen for levometadon også anbefalt.

### **Interaksjon med serotonerge legemidler**

I løpet av perioden som dekkes av PSUR-en har FDA publisert en sikkerhetsmelding angående serotonergt syndrom for hele klassen av opioidanalgetika. En rekke MT-innehavere har oppdatert sin produktinformasjon basert på kommunikasjonen fra FDA. Tilfeller av metadon og serotonergt syndrom ble identifisert i EVDAS, alle rapportert med samtidig medisinerings, som SSRIs, SNRIs, TCA eller ulovlige substanser. En økt mengde publisert litteratur som beskriver serotonergt syndrom hos metadonbrukere er også registrert, og metadons rolle i disse tilfellene kan ikke utelukkes. I tillegg er syntetiske piperidinopioider (som metadon) svake serotoninreopptakshemmere som kan føre til økning i serotoninnivåer. Basert på disse dataene har PRAC kommet til enighet om at siden metadon er en rasemisk blanding av levometadon og dekstrometadon, anbefales også oppdatering i pkt. 4.5 i preparatomtalen og pakningsvedlegget for levometadon.

### **Binyrebarksvikt**

I løpet av perioden som dekkes av PSUR-en har FDA publisert en sikkerhetsmelding angående binyrebarksvikt for hele klassen av opioidanalgetika. En rekke MT-innehavere for metadon har oppdatert sin produktinformasjon basert på kommunikasjonen fra FDA. De fleste preparatomtalene har en advarsel om risikoen for forverring av binyrebarksvikt hos personer som allerede har adrenokortikal svikt. I EVDAS er det 8 tilfeller (2 spontane og 6 fra litteratur) som fremhever binyrebarksvikt i sammenheng med metadonbruk.

Dokumentasjon fra bivirkningsmeldinger og publisert litteratur er begrenset, men en rekke plausible mekanismer for metadonindusert binyrebarksvikt som støtter at bruk av opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-kretsløp og være assosiert med nedsatt glukokortikoidrespons på akutt aktivering av HPA-aksen er publisert i den medisinske litteraturen. ACTH-mediert kortisolfrigjøring var signifikant lavere hos kroniske metadonbrukere, noe som antyder at kronisk opiatbruk kan tømme ACTH/betaendorfin-systemet, og på den måten gi sekundær hypoadrenalisme. Fem avhengige pasienter behandlet med metadon viste reduksjon i kortisolfrigjøring etter ACTH. Med tilsvarende tilnærming som for morfin, og på grunn av alvorlighetsgraden for potensiell risiko, har PRAC kommet til enighet om, siden metadon er en rasemisk blanding av levometadon og deksstrometadon, at det anbefales å oppdatere pkt. 4.4 i preparatomtalen (og pakningsvedlegget) for levometadon for å innføre en advarsel om at opioidanalgetika kan forårsake reversibel binyrebarksvikt som krever overvåkning og erstatningsterapi med glukokortikoid.

### **Reduserte nivåer av kjønns hormoner**

I løpet av perioden som dekkes av PSUR-en har FDA publisert en sikkerhetsmelding angående reduserte nivåer av kjønns hormoner for hele klassen av opioidanalgetika. En rekke MT-innehavere har oppdatert sin produktinformasjon basert på kommunikasjonen fra FDA. Både endogene og eksogene opioider kan binde seg til opioidreseptorer, primært i hypothalamus, og potensielt også i hypofysen og gonadene, for å modulere gonadal funksjon. Data antyder at de fleste opioider er i stand til å indusere hypogonadisme med eller uten symptomer på seksuell dysfunksjon når de brukes over lang tid. Data fra spontanrapporter er vanskeligere å tolke på grunn av rapporteringens art og forventede forstyrrende faktorer. Vanlige manifestasjoner inkluderer lav libido, erektil dysfunksjon og amenoré, som er listet under pkt. 4.8 i de fleste vurderte preparatomtaler. Den plausible virkningsmekanismen, foretrukne termer som allerede er listet opp og relevant publisert litteratur, gir tilstrekkelig berettigelse for å anbefale oppdatering av pkt. 4.4 i preparatomtalen for produkter som inneholder metadon. Slike oppdateringer er derfor også anbefalt av PRAC for levometadon.

### **Hypoglykemi**

En rekke vitenskapelige artikler som fremhever alvorlige tilfeller av hypoglykemi i sammenheng med overdose eller doseøkning av metadon ble publisert i løpet av det vurderte rapporteringsintervallet. Noen viser en sterk sammenheng mellom metadoneksponering og blodsukkerreduksjon, og en signifikant økt hyppighet av hypoglykemi. Effekten synes å være sammenlignbar for både intravenøs og peroral administrasjon av metadon. En klar dose-respons-kurve er tydelig, og tilsvarende effekter har ikke vært sett for andre opioider, noe som antyder at denne effekten kan være spesifikk for metadon. Metadons relativt lange halveringstid sammenlignet med andre opioider kan antyde en mekanisme relatert til dets konstante effekt på HPA-aksen, selv om ytterligere utredning er påkrevd. Gitt det store antallet publikasjoner i rapporteringsintervallet, som alle fremhever alvorlige tilfeller av hypoglykemi i sammenheng med overdose eller doseøkning av metadon, er det anbefalt å oppdatere pkt. 4.4, 4.8 og 4.9 i preparatomtalen (og tilsvarende oppdatering i pakningsvedlegget) med den foretrukne termen hypoglykemi. Slike oppdateringer er derfor også anbefalt av PRAC for levometadon.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levometadon mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder levometadon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder levometadon er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

## 1. Opioidtoksisitet hos spedbarn eksponert via morsmelk

### **Preparatomtale**

Pkt. 4.6 Amming

**Levometadon utskilles i morsmelk i små mengder.**

Ved avgjørelsen om å anbefale amming ved bruk av levometadon skal råd fra klinisk spesialist tas med i betraktning. Det skal vurderes hvorvidt kvinnen står på en stabil vedlikeholdsdose av levometadon, samt mulig fortsatt bruk av ulovlige substanser. Dersom amming vurderes, skal dosen av levometadon være så lav som mulig. Forskrivere skal gi råd til kvinner som ammer om å overvåke spedbarnet for sedasjon og pusteproblemer, og søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom dette inntreffer. Selv om mengden levometadon som skilles ut i morsmelk ikke er tilstrekkelig til å fullstendig undertrykke abstinenssymptomer hos diende spedbarn, kan det dempe alvorlighetsgraden av neonatalt abstinenssyndrom. Dersom det er nødvendig å avbryte ammingen, bør det gjøres gradvis, siden brå avvenning kan gi økte abstinenssymptomer hos spedbarnet.

### **Pakningsvedlegg:**

Avsnitt 2

Graviditet og amming

**Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme mens du tar levometadon siden det kan påvirke babyen din. Overvåk babyen din for unormale tegn eller symptomer som økt døsighet (mer enn vanlig), pusteproblemer eller slapphet. Kontakt lege umiddelbart hvis du ser noen av disse symptomene.**

## 2. Binyrebarksvikt

### **Preparatomtale**

Pkt. 4.4

### **Binyrebarksvikt**

**Opioider kan forårsake reversibel binyrebarksvikt som krever overvåkning og substitusjonsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på binyrebarksvikt kan inkludere kvalme, oppkast, tap av appetitt, utmattelse, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.**

### **Pakningsvedlegg**

Avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek dersom du får noen av de følgende symptomene mens du bruker levometadon:

- Svakhet, utmattelse, tap av appetitt, kvalme, oppkast eller lavt blodtrykk. Dette kan være symptomer på at binyrebarken produserer for lite av hormonet kortisol, legen vil avgjøre om du behøver å ta hormontilskudd.

3. Reduserte nivåer av kjønnshormoner

**Preparatomtale**

Pkt. 4.4

**Reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt nivå av prolaktin**

**Langtidsbruk av opioider kan være assosiert med reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt nivå av prolaktin. Symptomer inkluderer redusert libido, impotens eller amenoré.**

**Pakningsvedlegg**

Avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler

**Langtidsbruk av opioider kan gi lavere nivåer av kjønnshormoner og høyere nivåer av hormonet prolaktin. Kontakt legen din dersom du opplever symptomer som nedsatt sexlyst, impotens eller bortfall av menstruasjon (amenoré).**

4. Interaksjon med serotonerge legemidler

**Preparatomtale**

Pkt. 4.5

**Serotonerge legemidler:**

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon (en rasemisk blanding av levometadon og dekstrometadon) med petidin, monoaminoksidase (MAO)-hemmere og serotoninmidler som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCAs). Symptomene på serotonergt syndrom kan inkludere endret mentalstatus, autonom instabilitet, nevromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

**Pakningsvedlegg**

Avsnitt 2 – Andre legemidler og levometadon

**Risikoen for å få bivirkninger kan øke dersom du bruker levometadon sammen med antidepressiva (som citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, amitriptylin, klomipramin, imipramin, nortriptylin). Kontakt lege dersom du får symptomer som:**

- Endret mentalstatus (f.eks. uro (agitasjon), hallusinasjoner, koma)
- Rask hjerterytme, ustabilt blodtrykk, feber
- Overdrevne reflekser, nedsatt koordinasjon, muskelstivhet
- Symptomer på sykdom i mage eller tarm (f.eks. kvalme, oppkast, diaré)

## 5. Hypoglykemi

### Preparatomtale

#### Pkt. 4.4

#### **Hypoglykemi**

Hypoglykemi er sett i sammenheng med overdose eller doseøkning av metadon (en rasemisk blanding av levometadon og dekstrometadon). Regelmessig kontroll av blodsukkeret anbefales ved doseøkning (se pkt. 4.8 og 4.9).

#### Pkt. 4.8

#### Organklasse stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

#### **Hypoglykemi (frekvens ikke kjent)**

#### Pkt. 4.9

**Hypoglykemi er rapportert.**

### **Pakningsvedlegg**

#### Avsnitt 3 – Dersom du tar for mye av levometadon

Det kan føre til **lavt blodsukker**

#### Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

**Frekvens ikke kjent: lavt blodsukker**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

**Tidsplan for gjennomføring av vedtaket**

|                                                                                 |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Godkjennelse av CMDh-vedtak:                                                    | Januar /2020 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 15 mars 2020           |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 14 mai 2020            |