

## **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:

Som en del av den parallelle PSUSA-prosedyren og i tråd med nylige oppdateringer av produktinformasjon for andre opioider, ble det bedt om noen endringer i preparatomtalen for metadon. Ettersom metadon er en racemisk blanding av levometadon og dekstrometadon, anses det som relevant å innføre disse endringene også for levometadon.

I lys av tilgjengelige data om legemiddelmisbruk og -avhengighet (opioidavhengighet) fra litteraturen og nylige vurderinger av PSUSA-er for andre opioider, anser PRAC at den eksisterende advarselen om legemiddelavhengighet og potensial for misbruk skal styrkes ytterligere. Avhengighet gjenspeiles ikke konsekvent i pkt. 4.8 i de ulike nasjonale preparatomtalene. Avhengighet skal gjenspeiles i pkt. 4.8 under organklasser Psykiatriske sykdommer i alle preparatomtaler. Ingen hyppighet for avhengighet kan beregnes utifra de tilgjengelige dataene. Derfor skal avhengighet, der ingen hyppighet er oppgitt per i dag, legges til med frekvensen «Ikke kjent».

I lys av tilgjengelige data om utilsiktet inntak hos den pediatrike populasjonen anser PRAC videre at det er nødvendig med tillegg i pakningsvedlegget for å understreke de potensielle alvorlige følgene av utilsiktet inntak og viktigheten av riktig oppbevaring.

I tillegg, basert på data fra kasusrapporter etter markedsføring og fra litteraturen, og tatt i betraktning de eksisterende gjenspeilingene i annen produktinformasjon, anser PRAC at det er nødvendig å oppdatere pkt. 4.5 i preparatomtalen for å gjenspeile interaksjoner med gabapentinoider og cannabinoider, med tilsvarende oppdateringer i pakningsvedlegget.

I lys av tilgjengelige data om toksisk leukoencefalopati i sammenheng med metadonoverdose, fra litteraturen, anser PRAC at det er nødvendig å oppdatere pkt. 4.9 for å gjenspeile dette som et symptom på akutt overdose.

PRAC anser videre, gitt de tilgjengelige dataene om risiko for sentral søvnapné (CSA) fra litteraturen og spontane rapporter, samt en plausibel virkningsmekanisme, at en årsakssammenheng mellom levometadon og sentral søvnapné er en rimelig mulighet, og anser at det er nødvendig å oppdatere pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen med tilsvarende oppdateringer i pakningsvedlegget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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 godkjenningprosedyrer 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 gjennomstreknet)>

## Preparatomtale

Pkt. 4.2 (der levometadon har en autorisert indikasjon for behandling av smerte)

### Administrasjonsmåte

...

### Behandlingsmål og seponering

Før behandling med [produktnavn] igangsettes, skal man bli enig med pasienten om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, i samsvar med retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for fortsatt behandling, vurdere seponering og, om nødvendig, justere dosen. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med levometadon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Pkt. 4.4 (alle markedsføringstillatelser, med mindre noe annet er oppgitt)

### Avhengighet/toleranse **Problematiske opioid bruk (misbruk og avhengighet)**

Levometadon er et **opioid** narkotisk analgetikum og er svært avhengighetsdannende i seg selv. Det har lang halveringstid og kan derfor akkumuleres. En enkeltdose som vil lindre symptomer, kan, hvis den gjentas daglig, føre til akkumulering og mulig død.

~~Toleranse og avhengighet kan oppstå som med morfin.~~

### Som med andre opioider kan det utvikle seg toleranse, fysisk og/eller psykisk avhengighet ved gjentatt administrering av levometadon.

(De følgende to avsnittene gjelder der levometadon har en autorisert indikasjon for smertebehandling)

Når det brukes til behandling av smerte, kan gjentatt bruk av [produktnavn] føre til problematisk opioid bruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioid bruk.

Før behandling med [produktnavn] igangsettes og under behandlingen, skal man bli enig med pasienten (se pkt. 4.2) om behandlingsmål og en seponeringsplan. Før og under behandlingen skal pasienten også informeres om risikoene for og tegn på problematisk opioid bruk. Pasienten skal rådes til å kontakte legen hvis disse tegnene oppstår.

Misbruk eller tilsiktet misbruk av [produktnavn] kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioid bruk er forhøyet hos pasienter med en personlig eller familiehistorikk (foreldre eller søsken) med legemiddelavhengighet (inkludert alkoholavhengighet), hos personer som bruker tobakk eller hos pasienter med en personlig historikk med andre mentale sykdommer (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter vil kreve overvåking med tanke på tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll). Dette inkluderer gjennomgang av samtidige opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på opioidavhengighet skal konsultasjon med en avhengighetsspesialist vurderes.

### Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter som har CSA, skal det vurderes å redusere den totale opioiddosen.

Pkt. 4.5

En interaksjon skal legges til som følger:

**Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og død.**

...

### **Cannabidiol**

**Samtidig administrering av cannabidiol kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av metadon.**

Pkt. 4.8

Organklasser Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

**Sentral søvnappné-syndrom (med frekvenskategori Ikke kjent).**

Organklasser Psykiatriske sykdommer:

**Avhengighet (med frekvenskategori Ikke kjent med mindre en annen frekvens allerede er oppgitt).**

Pkt. 4.9

**Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved metadonoverdose.**

### **Pakningsvedlegg**

Avsnitt 2.

Advarsler og forsiktighetsregler

*Du må være oppmerksom på at forlenget bruk av levometadon kan føre til toleranse for legemidlet, og både fysisk og psykisk avhengighet av levometadon. Snakk med lege før du får dette legemidlet hvis du er bekymret.*

#### **Toleranse og avhengighet**

**Dette legemidlet inneholder levometadon, som er et opioid legemiddel. Gjentatt bruk av opioider kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det, også kalt toleranse). Gjentatt bruk av [produkt navn] kan også føre til avhengighet og misbruk, som kan resultere i livstruende overdose. (Følgende setning gjelder der levometadon har en godkjent indikasjon for smertebehandling) Risikoen for disse bivirkningene kan øke ved en høyere dose og lengre bruksvarighet.**

**Avhengighet kan gjøre at du ikke lenger føler du har kontroll over hvor mye legemiddel du trenger å ta, eller hvor ofte du må ta det. (Følgende setning gjelder der levometadon har en autorisert indikasjon for smertebehandling) Når det brukes til å behandle smerter, kan det hende du føler at du må fortsette å ta legemidlet, også når det ikke lenger hjelper med å lindre smertene.**

**Risikoen for å bli avhengig varierer fra person til person. Det kan hende du har en større risiko for å bli avhengig av {produkt navn} hvis:**

- **du eller noen i familien din noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller ulovlig narkotika.**
- **du røyker.**
- **Du noen gang har hatt problemer med humøret (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller har blitt behandlet av psykiater for andre psykiske sykdommer.**

**Hvis du merker noen av følgende tegn mens du tar {produkt navn}, kan det være et tegn på at du er blitt avhengig.**

- **Du trenger å ta legemidlet i lengre tid enn det legen har rådet deg til.**
- **Du trenger å ta mer enn den anbefalte dosen.**
- **Du bruker legemidlet av andre grunner enn de forskrevne, for eksempel «for å holde deg rolig» eller «hjelp deg med å sove».**
- **Du har gjort gjentatte, mislykkede forsøk på å slutte eller kontrollere bruken av legemidlet.**
- **Når du slutter å ta legemidlet, føler du deg uvel, og du føler deg bedre når du tar legemidlet igjen (abstinenssymptomer).**

**Hvis du merker noen av disse tegnene, skal du snakke med lege for å finne den beste behandlingsmåten for deg, inkludert når det er riktig å stoppe på en trygg måte (se avsnitt 3, Dersom du avbryter behandlingen med {produktnavn}).**

Hva du må vite før du tar [produkt]  
Advarsler og forsiktighetsregler

### **Søvnrelaterte pusteforstyrrelser**

**[produktnavn] kan gi søvnrelaterte pusteforstyrrelser som søvnapné (pustestopp under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygenivå i blodet). Symptomene kan inkludere pustestopp under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, vansker med å opprettholde søvn, eller døsighet om dagen. Kontakt lege hvis du eller noen andre observerer disse symptomene. Legen kan vurdere å redusere dosen.**

### **Andre legemidler og [produktnavn]**

Snakk med lege hvis du tar noen av følgende legemidler:

...

**Cannabidiol (et legemiddel som brukes til å behandle krampeanfall)**

**Gabapentin og pregabalin (legemidler som brukes til å behandle epilepsi, nervesmerter eller angst) kan øke risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon (pustevansker) og kan være livstruende**

Avsnitt 3. Hvordan du tar [produktnavn]

<Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen < eller apoteket> har fortalt deg. Kontakt <lege> <eller> <apotek> hvis du er usikker.>

*(Følgende setning gjelder der levometadon har en autorisert indikasjon for smertebehandling)*

**Før du starter behandlingen og regelmessig under behandlingen, vil legen snakke med deg om hva du kan forvente ved å bruke {produktnavn}, når og hvor lenge du trenger å ta det, når du skal kontakte lege og når du må slutte å ta det (se også Dersom du avbryter behandling med {produktnavn}).**

...

Dersom du tar mer enn du skal

Dersom du tar for mye levometadon, kan du oppleve følgende:

...

...

- **En hjernesykdom (kalt toksisk leukoencefalopati)**

Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Hyppighet ikke kjent: **(med mindre en annen frekvens allerede er oppgitt):**

**Du kan bli avhengig av (produktnavn) (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler for mer informasjon)**

### **Søvnapné (pustestopp under søvn)**

Avsnitt 5. Hvordan du oppbevarer [produktnavn]

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn. Oppbevar dette legemidlet på et trygt og sikkert oppbevaringssted, der andre ikke har tilgang til det. Det kan forårsake alvorlig skade og være dødelig for personer det ikke er forskrevet til.

### **Vedlegg III**

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

**Tidsplan for gjennomføring av vedtaket**

|                                                                                 |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak:                                                     | Januar 2023 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:  | 12. mars 2023         |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 11. mai 2023          |