

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunner til endring av vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

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

Opioidtoksisitet hos spedbarn eksponert via morsmelk

Den publiserte litteraturen inneholder tilfeller av alvorlige bivirkninger hos spedbarn eksponert for metadon via morsmelk. Det totale antallet rapporterte tilfeller av toksisitet, og spesielt av omkomne blant ammede spedbarn, er fortsatt ekstremt lavt, og det er svært utfordrende å etablere årsakssammenheng på grunn av en rekke andre forvirrende eller forhåndsdisponerende faktorer. Sakene som ble presentert, anses som utilstrekkelige til å støtte en oppdatering av produktinformasjon i denne forbindelsen. Ikke desto mindre er ikke risikominimeringsråd for mødre i forhold til overvåking av bivirkninger hos ammede spedbarn rutinemessig tilstede i produktinformasjonen, med bare noen produkter som fremhever behovet for å overvåke for sedering. Til tross for begrensningene i tilgjengelige data anses det som forsvarlig å oppdatere produktinformasjonen om bruk under amming for å gi ammende mødre konsistent veiledning om behovet for grundig overvåking under amming av spedbarn.

Interaksjon med serotonergiske legemidler

Et økt omfang med publisert litteratur som beskriver serotonin syndrom hos metadonbrukere, har også blitt registrert, og metadons rolle i disse tilfellene kan ikke utelukkes. I tillegg er syntetiske piperidin-opioider som metadon, svake serotonin-reopptakshemmere, noe som kan føre til en økning i serotonin nivåer. Basert på disse dataene foreslås oppdateringer av punkt 4.5 i SmPC (og tilsvarende del av PL).

Binyrebarksvikt

En rekke plausible mekanismer for metadonindusert binyrebarksvikt har blitt publisert i medisinsk litteratur for å bekrefte at opioidadministrering kan samhandle med hypotalamus-hypofyseveier og bli assosiert med en redusert glukokortikoidrespons til akutt aktivering av HPA-aksen. ACTH-mediert kortisolfrigjøring var betydelig lavere hos kroniske metadonbrukere, noe som tyder på at kronisk opiatbruk kan utarme ACTH-/betaendorfinsystemet, og dermed produsere sekundær hypoadrenalisme. Det anbefales å oppdatere pkt. 4.4 i alle SmPC-er og foreta tilsvarende oppdateringer av PL med en advarsel om at smertestillende opioider kan forårsake reversibel binyrebarksvikt som krever overvåking og glukokortikoiderstatningsbehandling.

Nedsatte kjønns hormoner

Data tyder på at de fleste opioider, brukt på lang sikt, er i stand til å inducere hypogonadisme med eller uten symptomer på seksuell dysfunksjon. Vanlige manifestasjoner omfatter lav libido, erektil dysfunksjon og amenoré som er merket i punkt 4.8 på de mest evaluerte SmPC-ene. Den sannsynlige virkningsmekanismen, allerede oppførte PT-er og relevante litteraturpublikasjoner gir tilstrekkelig begrunnelse for å anbefale en oppdatering av punkt 4.4 i SmPC for metadonholdige produkter og tilsvarende oppdateringer av PL.

Hypoglykemi

Det ble publisert en rekke publikasjoner i løpet av rapporteringsintervallet som fremhevet alvorlige tilfeller av hypoglykemi i sammenheng med metadonoverdose eller doseeskalerer, og noen viste en sterk sammenheng mellom metadoneksponering og hypoglykemi. En klar doseresponskurve er tydelig, og lignende effekter har ikke blitt sett for andre opioider. Det anbefales derfor å oppdatere

pkt. 4.4, 4.8 og 4.9 i SmPC og tilsvarende oppdateringer av PL med det foretrukne begrepet hypoglykemi.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunner til endring av vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for metadon, mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder metadon, er uforandret, forutsatt at de foreslåtte endringene gjennomføres i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til standpunktet at markedsføringstillatelsen(e) for produkter i forbindelse med denne enkeltstående PSUR-vurderingen skal endres. I den grad flere legemidler som inneholder metadon for tiden er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de berørte medlemsstatene og søkeren / innehaverne av markedsføringstillatelsen tar behørig hensyn til dette standpunktet til CMDh.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for det/de nasjonalt godkjente
legemiddelet(-midlene)**

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder det aktive stoffet metadon som absorberes systemisk, anbefales (ny tekst **understreket og med fet skrift**, slettet tekst gjennomstreket):

1. Opioidtoksisitet hos spedbarn eksponert via morsmelk

Preparatomtale

Punkt 4.6 Amming

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

Pakningsvedlegg:

Avsnitt 2

Graviditet og amming

Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme mens du tar metadon, siden det kan påvirke babyen din. Overvåk babyen 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

Punkt 4.4

Binyrebarksvikt

Smertestillende opioider kan forårsake reversibel binyrebarksvikt som krever overvåking 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 forholdsregler

Snakk med lege eller apotek hvis du opplever noen av følgende symptomer mens du tar X:

- **Svakhet, tretthet, 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 kjønns hormoner

Preparatomtale

Punkt 4.4

Reduserte nivåer av kjønns hormoner og økt nivå av prolaktin

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

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 Advarsler og forholdsregler

Langvarig bruk kan gi lavere nivåer av kjønns hormoner og høyere nivåer av hormonet prolaktin. Kontakt lege dersom du opplever symptomer som nedsatt sexlyst, impotens eller bortfall av menstruasjon (amenoré).

4. Interaksjon med serotonergiske legemidler

Preparatomtale

Punkt 4.5

Serotonergiske legemidler:

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon med petidin, monoaminoksidasehemmere (MAO) og serotoninmidler som selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), serotonin noradrenalin reopptakshemmer (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Symptomene på serotonergt syndrom kan inkludere endert mentalstatus, autonom instabilitet, nevromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 – Andre legemidler og metadon

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

Punkt 4.4

Hypoglykemi

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

Punkt 4.8

Metabolisme og ernæringssykdommer SOC

Hypoglykemi (frekvens ikke kjent).

Punkt 4.9

Hypoglykemi har blitt rapportert.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 3 – Dersom du tar for mye av X

*Det kan føre til **lavt blodsukker***

Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

Frekvens ikke kjent: lavt blodsukker

Vedlegg III

Tidsplan for implementering av dette punktet

Tidsplan for implementering av dette standpunktet

Vedtak av CMDh-standpunktet:	Januar 2020 CMDh-møte
Overføring til nasjonale kompetente myndigheter av oversettelser av vedleggene til dette standpunktet:	15. mars 2020
Gjennomføring av standpunktet av medlemsstatene (innsending av endring av innehaveren av markedsføringstillatelsen):	14. mai 2020