

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för levometadon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Opioidtoxicitet hos spädbarn exponerade via bröstmjolk

Baserat på PRAC-rekommendationen som publicerades i mars 2019, uppmanades innehavarna av marknadsföringstillstånd för levometadon och metadon att tillhandahålla en kritisk analys av risken för spädbarn som exponeras via bröstmjolk. Tillräckligt med bevis för biverkningar hos spädbarn som exponeras via bröstmjolk för företagets produkt levometadon kan inte hämtas från de tre fallen relaterade till levometadon. Däremot kommer bevis från publicerade fall i litteraturen som hänvisar till metadon.

Som beskrivits i den parallella bedömningen för PSUSA/00002004/201905, innehåller den publicerade informationen fall av allvarliga biverkningar rapporterade hos spädbarn som exponerats för metadon genom bröstmjolk. Det totala antalet rapporterade fall av toxicitet och specifikt dödsfall hos ammade spädbarn är fortfarande extremt lågt och att fastställa orsakssamband är mycket utmanande på grund av ett antal andra förväxlingsfaktorer (confounders) eller predisponerande faktorer. De presenterade fallen anses vara otillräckliga för att stödja en uppdatering av produktinformation i detta avseende. Ändå ingår inte riskminimeringsråd till mödrar, gällande övervakning av biverkningar hos ammade spädbarn, rutinmässigt i produktinformationen, endast vissa produkter belyser behovet av att övervaka sedering. Trots begränsningarna i tillgängliga data anses det vara lämpligt att uppdatera produktinformationen för metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon) gällande användning under amning.

Eftersom det visades att levometadon också kan passera över i bröstmjolk, rekommenderas också en ändring i produktinformationen för levometadon.

Interaktion med serotonerga läkemedel

Under den period som PSUR täcker, publicerade FDA ett säkerhetsmeddelande beträffande serotonininsyndrom för hela klassen av opioidsmärtläkemedel. Ett antal innehavare av godkännande för försäljning har uppdaterat sin produktinformation baserat på kommunikationen från FDA. Fall av metadon och serotonininsyndrom identifierades i EVDAS, alla rapporterade samtidig medicinering såsom SSRI, SNRI, TCA eller illegala substanser. En ökad mängd publicerad litteratur som beskriver serotonininsyndrom hos metadonanvändare har också noterats och metadons roll i dessa fall kan inte uteslutas. Dessutom är syntetiska piperidinopioider (såsom metadon) svaga serotoninupptagshämmare vilket kan leda till en ökning av serotoninnivåerna. Baserat på dessa data enades PRAC om att eftersom metadon är en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon, rekommenderas också uppdateringar under avsnitt 4.5 i produktresumé och bipacksedel för levometadon.

Binjurebarksinsufficiens

Under den period som PSUR täcker publicerade FDA ett säkerhetsmeddelande angående binjurebarksinsufficiens för hela klassen av opioidsmärtläkemedel. Ett antal innehavare av marknadsföringstillstånd för metadon har uppdaterat sin produktinformation baserat på kommunikationen från FDA. Majoriteten av produktresuméerna har en varning om risken för försämring av binjurebarksinsufficiens hos personer med redan existerande binjurebarksinsufficiens. I EVDAS finns det 8 fall (2 spontana och 6 från litteraturen) som belyser binjurebarksinsufficiens i samband med metadonanvändning.

Dokumentation från enskilda säkerhetsrapportsfall och publicerad litteratur är begränsad, men ett antal plausibla mekanismer för metadoninducerad binjurebarksinsufficiens har publicerats i den medicinska litteraturen för att stödja att opioidadministrering kan interagera med hypotalamus-hypofyssystemet och vara förknippade med ett nedsatt glukokortikoidrespons på akut aktivering av HPA-axeln. ACTH-medierad kortisolfrisättning var signifikant lägre hos kroniska metadonanvändare, vilket tyder på att kronisk opiatanvändning kan tömma ACTH/betaendorfinsystemet och därmed ge sekundär hypoadrenalism; 5 beroende patienter behandlade med metadon visade en reduktion i kortisolfrisättning efter ACTH. I likhet med tillvägagångssättet för morfin och på grund av allvarligheten i den potentiella risken, var PRAC överens om att, eftersom metadon är en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon, uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumé (och i bipacksedel) för levometadon rekommenderas, för att inkludera en varning om att opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och glukokortikoid ersättningsbehandling.

Reducerade nivåer av könshormoner

Under den period som PSUR täckte publicerade FDA ett säkerhetsmeddelande angående reducerade könshormoner för hela klassen av opioidsmärtläkemedel. Ett antal innehavare av marknadsföringstillstånd har uppdaterat sin produktinformation baserat på kommunikationen från FDA. Opioider, både endogena och exogena, kan binda till opioidreceptorer främst i hypotalamus, och potentiellt också i hypofysen och i gonaderna, för att modulera gonadfunktion. Data tyder på att de flesta opioider, när de används på lång sikt, kan inducera hypogonadism med eller utan symtom på sexuell dysfunktion. Data från spontana rapporter är svårare att tolka med tanke på rapporteringens art och förväntade föväxlings- (confounding) faktorer. Vanliga manifestationer inkluderar låg libido, erektil dysfunktion och amenorré, vilka ingår i avsnitt 4.8 i de flesta av de produktresuméer som granskats. Den plausibla verkningsmekanismen, redan listade biverkningar och relevanta litteraturpublikationer ger tillräcklig motivering för att rekommendera en uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumé för metadoninnehållande läkemedel. Sådana uppdateringar rekommenderas därför också av PRAC för levometadon.

Hypoglykemi

Ett antal vetenskapliga artiklar som lyfter fram allvarliga fall av hypoglykemi i samband med metadonöverdosering eller dosökning publicerades under tiden för rapportering. Några visar ett starkt samband mellan exponering av metadon och minskning av blodglukos, och en signifikant ökad frekvens av hypoglykemi. Effekten verkar vara jämförbar för både IV och oral administrering av metadon. En tydlig dosresponskurva är uppenbar och liknande effekter har inte setts för andra opioider, vilket antyder att denna effekt kan vara specifik för metadon. Metadons relativt långa halveringstid i jämförelse med andra opioider kan antyda en mekanism relaterad till dess konstanta effekt på HPA-axeln, även om ytterligare studier krävs. Med tanke på det stora antalet publikationer under rapporteringsintervallet som alla framhäver allvarliga fall av hypoglykemi i samband med överdos av metadon eller dosökning rekommenderas att avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9 i produktresumé (och motsvarande uppdateringar i bipacksedel) uppdateras med biverkningen hypoglykemi. Sådana uppdateringar rekommenderas därför också av PRAC för levometadon.

CMDh håller med om de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för levometadon anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levometadon är oförändrat under förutsättning att de

föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller levometadon för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

1. Opioidtoxicitet hos spädbarn exponerade via bröstmjölk

Produktresumé

Avsnitt 4.6 Amning

Levometadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk.

Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av levometadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till huruvida kvinnan står på en stabil underhållsdos av levometadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör dosen levometadon vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sederig och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden levometadon som utsöndras i bröstmjölk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Bipacksedel:

Avsnitt 2

Graviditet och amning

Tala med läkare om du ammar eller planerar att amma medan du <tar> <behandlas med> levometadon eftersom det kan påverka ditt barn. Övervaka ditt barn avseende onormala tecken och symtom som ökad dåsighet (mer än vanligt), andningssvårigheter eller muskelslapphet; om läkaren beslutat att du kan amma under behandlingen. Kontakta läkare omedelbart om du märker något av dessa symtom.

2. Binjurebarksinsufficiens

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Binjurebarksinsufficiens

Opioider kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Bipacksedel

Avsnitt 2 Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal om du får något av följande symtom medan du tar X: - Svaghet, trötthet, aptitlöshet, illamående, kräkningar eller lågt blodtryck. Detta kan vara symtom på att binjurarna producerar för lite av hormonet kortisol, och du kan behöva ta hormontillskott.

3. Reducerade nivåer av könshormoner

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin

Långvarig användning av opioider kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Bipacksedel

Avsnitt 2 Varningar och försiktighet

Långvarig användning av opioidläkemedel kan leda till minskade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av hormonet prolaktin. Kontakta läkare om du får symtom som minskad sexlust, impotens eller utebliven menstruation.

4. Interaktion med serotonerga läkemedel

Produktresumé

Avsnitt 4.5

Serotonerga läkemedel:

Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon) med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotonin syndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Bipacksedel

Avsnitt 2 - Andra läkemedel och levometadon

Risken för biverkningar ökar om du använder levometadon samtidigt med antidepressiva läkemedel (t.ex. citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin, amitriptylin, klomipramin, imipramin och nortriptylin). Kontakta läkare om du får symtom som:

- Påverkan på psykisk hälsa (t.ex. oro (agitation), hallucinationer eller koma)**
- Snabb hjärtrytm, instabilt blodtryck eller feber**
- Överdrivna reflexer, nedsatt koordination, muskelstelhet**
- Symtom från magtarmkanalen (t.ex. illamående, kräkningar eller diarré)**

5. Hypoglykemi

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Hypoglykemi

Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon). Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9).

Avsnitt 4.8

Metabolism och nutrition (SOC)

Hypoglykemi (Ingen känd frekvens)

Avsnitt 4.9

Hypoglykemi har rapporterats.

Bipacksedel

Avsnitt 3 - Om du har tagit för stor mängd av levometadon

Det kan leda till **låg blodsockernivå**

Avsnitt 4 - Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): **låg blodsockernivå**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15/03/2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14/05/2020