

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:

Som en del av det parallella PSUSA-förfarandet och i linje med de senaste uppdateringarna av produktinformationen för andra opioider begärdes vissa ändringar i produktresumén för metadon. Eftersom metadon är ett racemat av levometadon och dextrometadon, anses det motiverat att implementera ändringarna även för levometadon.

Med tanke på tillgängliga data om läkemedelsmissbruk och beroende (opioidbrukssyndrom) från litteraturen och nyliga genomförda utvärderingar av PSUSA (Periodic Safety Update Single Assessment) för andra opioider, anser PRAC att den befintliga varningen om läkemedelsberoende och risk för missbruk ytterligare ska stärkas. Beroende reflekteras inte enhetligt i avsnitt 4.8 i de olika nationella produktresuméerna. Beroende ska reflekteras i avsnitt 4.8 under klassificeringen av organsystemet Psykiska störningar i alla produktresuméer. Frekvensen för beroende kan inte beräknas baserat på tillgängliga data. Om ingen frekvens är angiven i nuläget ska beroende således läggas till med frekvensen "ingen känd frekvens".

Med tanke på tillgängliga data om oavsiktligt intag hos den pediatrika populationen, anser PRAC även att ändringar i bipacksedeln är motiverade för att belysa de eventuella allvarliga konsekvenserna av oavsiktligt intag och vikten av korrekt förvaring.

Baserat på tillgängliga data i fallrapporter efter godkännandet för försäljning och litteraturen, och med hänsyn till befintliga reflektioner i övrig produktinformation, anser även PRAC att uppdateringar av avsnitt 4.5 i produktresumén är motiverade för att spegla interaktioner med gabapentinoider och kannabinoider, med motsvarande uppdateringar i bipacksedeln.

Med tanke på tillgängliga data om toxisk leukoencefalopati, i kontexten metadonöverdosering från litteraturen, anser PRAC att uppdateringar av avsnitt 4.9 är motiverade för att spegla detta som ett symptom på akut överdosering.

Med tanke på tillgängliga data om risken för central sömnapné (CSA) från litteraturen och spontana rapporter, och en möjlig verkningsmekanism, anser PRAC även att ett orsakssamband mellan levometadon och central sömnapné är en rimlig möjlighet och anser att uppdateringar av avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén med motsvarande uppdateringar av bipacksedeln är motiverade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levometadon anser CMD(h) 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)

Produktresumé

Avsnitt 4.2 (om levometadon har en godkänd indikation för behandling av smärta)

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och vid behov justera doseringen. När en patient inte längre kräver behandling med levometadon bör dosen trappas ned gradvis för att förhindra utsättningssymtom (se avsnitt 4.4). Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Avsnitt 4.4 (alla godkännanden för försäljning, om inte annat anges)

Missbruk/tolerans/beroende **Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)**

Levometadon är **ett opioid** ~~en narkotisk~~analgetikum som i sig själv är mycket beroendeframkallande. Det har en lång halveringstid och kan därför ackumuleras. En engångsdos som minskar symtomen kan, om den upprepas dagligen, leda till ackumulering och eventuellt dödsfall.

~~Tolerans och beroende kan, i likhet med morfin, uppkomma.~~

I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av levometadon.

(Följande två stycken är tillämpliga om levometadon har en godkänd indikation för behandling av smärta)

Vid användning för behandling av smärta kan upprepad användning av [produktnamn] leda till opioidbrukssyndrom (OUD). En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppkommer ska patienten rådas att kontakta läkare.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan resultera i överdosering och/eller dödsfall.

Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmissbruk, hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtida opioider och

psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner) För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Hos patienter med central sömnapné bör en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Avsnitt 4.5

En interaktion ska läggas till enligt följande:

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

.....

Cannabidiol

Samtidig administrering av cannabidiol kan leda till ökad plasmakoncentration av metadon.

Avsnitt 4.8

Klassificering av organsystem: Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Centralt sömnapnésyndrom (med frekvenskategorin "Ingen känd frekvens").

Klassificering av organsystem: Psykiska störningar:

Beroende (med frekvenskategorin "Ingen känd frekvens" om ingen annan frekvens redan angetts).

Avsnitt 4.9

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Bipacksedel

Avsnitt 2.

Varningar och försiktighet

~~Du ska vara medveten om att långvarig användning av levometadon kan leda till läkemedelstolerans och både fysiskt och psykologiskt missbruk av levometadon. Om du har frågor, tala med läkaren innan du ges detta läkemedel~~

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller levometadon som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioidläkemedel kan leda till att dess effekt minskar (du kan bli van vid det, vilket kallas tolerans). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. (Följande mening är tillämplig om levometadon har en godkänd indikation för behandling av smärta) Risker för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och längre behandlingstid.

Beroende eller missbruk kan göra att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta eller hur ofta du behöver ta det. (Följande mening är tillämplig om levometadon har en godkänd indikation för behandling av smärta) Vid användning för behandling av smärta kan du känna att du behöver fortsätta att ta läkemedlet, även om det inte hjälper till att minska din smärta.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Du kan löpa större risk för beroende eller missbruk av [produktnamn] om:

- Du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller olagliga droger ("beroende").

- Du röker.

- Du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller om du har behandlats av en psykiater för andra psykisk sjukdomar.

Om du märker något av följande tecken när du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende:

- Du behöver ta läkemedlet under längre tid än vad läkaren har ordinerat

- Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen

- Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren ordinerat, t.ex. för att "hålla dig lugn" eller "hjälpa dig sova".

- Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller få kontroll över användningen av läkemedlet

- När du slutar att ta läkemedlet mår du dåligt, och du mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom")

Om du märker något av dessa tecken, tala med läkaren för att diskutera vilken behandling som är bäst för dig, inklusive när det är lämpligt att sluta och hur du ska sluta på ett säkert sätt (se avsnitt 3, Om du slutar att ta [produktnamn]).

Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Sömnrelaterade andningsstörningar

[produktnamn] kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom sömnapné (andningsuppehåll under sömnen) och sömnrelaterad hypoxemi (låg syrehalt i blodet). Symtomen kan vara andningsuppehåll under sömnen, uppvaknande på natten på grund av andnöd, svårigheter att upprätthålla sömnen eller uttalad dåsighet under dagen. Om du eller någon annan person observerar dessa symtom, kontakta läkaren. Läkaren kan överväga att minska dosen.

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för din läkare om du använder något av följande läkemedel:

.....

Cannabidiol (ett läkemedel som används för att behandla krampanfall)

Gabapentin och pregabalin (läkemedel som används för att behandla epilepsi, nervsmärta eller ångest) kan öka risken för opiodöverdosering, andningsdepression (andningssvårigheter) och kan vara livshotande.

Avsnitt 3. Hur du tar [produktnamn]

<Ta alltid> detta läkemedel enligt läkarens <eller apotekspersonalens> anvisningar. Rådfråga <läkare><eller> <apotekspersonal> om du är osäker.>

(Följande mening är tillämplig om levometadon har en godkänd indikation för behandling av smärta)

Innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av användningen av [produktnamn], när och hur länge du behöver ta det, när du ska kontakta läkaren och när du behöver sluta med behandlingen (se även Om du slutar att ta [produktnamn]).

...

Om du har tagit för stor mängd av [produktnamn]

Om du har tagit för stor mängd av levometadon kan du drabbas av följande:

...

- En hjärnsjukdom (kallas toxisk leukoencefalopati)

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): (om ingen annan frekvens redan angetts):

Du kan bli beroende av [produktnamn] (mer information finns i avsnitt 2, Varningar och försiktighet)

Sömnapné (andningsuppehåll i sömnen)

Avsnitt 5. Hur [produktnamn] ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvara detta läkemedel på ett säkert ställe, där andra personer inte kan komma åt det. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för personer när det inte har ordinerats till dem.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2023