

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt levometadonia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Opioiditoksisuus äidinmaidon kautta altistuvilla imeväisillä

Maaliskuussa 2019 julkaistujen PRAC:n suositusten perusteella levometadoni- ja metadonivalmisteiden kehittäjiltä pyydettiin äidinmaidon kautta altistuviin imeväisiin kohdistuvaa riskiä koskeva kriittinen analyysi. Kolmesta levometadonia koskeneesta tapauksesta ei ole mahdollista saada riittävästi näyttöä lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista yhtiön levometadonivalmisteelle äidinmaidon kautta altistuneilla imeväisillä. Sitä vastoin kirjallisuudessa julkaistuista metadoniin liittyvistä tapauksista on näyttöä.

Kuten rinnakkaisessa arvioinnissa PSUSA/00002004/201905 on esitetty, julkaistut tiedot sisältävät kuitenkin vakavia haittatapahtumia, joita on ilmoitettu äidinmaidon kautta metadonille altistuneilla imeväisillä. Ilmoitettujen toksisuustapausten ja erityisesti kuolemantapausten kokonaismäärä äidinmaitoa saaneilla imeväisillä on erittäin pieni, ja syy-yhteyden varmistaminen on erittäin vaikeaa lukuisten muiden sekoittavien tai altistavien tekijöiden vuoksi. Esitettyjen tapausten ei katsota tarjoavan riittävästi perusteita valmistetietojen päivittämiseen tässä suhteessa. Valmistetiedoissa ei kuitenkaan rutiininomaisesti ole annettu äideille tarkoitettuja riskienminimointiohjeita haittatapahtumien seurannasta äidinmaitoa saavilla imeväisillä; ainoastaan joidenkin valmisteiden tiedoissa korostetaan tarkkailun tarvetta sedaation varalta. Vaikka saatavilla oleva tieto on vähäistä, katsotaan olevan viisasta päivittää metadonia (levometadonin ja dekstrometadonin raseemista seosta) sisältävien valmisteiden tuotetiedot imetyksen aikaisen käytön osalta.

Koska on osoitettu, että levometadonikin voi erittyä äidinmaitoon, on suositeltavaa muuttaa myös levometadonia koskevat valmistetiedot.

Yhteisvaikutukset serotonergisten lääkkeiden kanssa

PSUR:n kattamalla ajanjaksolla Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on julkaissut serotoniinioreyhtymää koskevan turvallisuustiedotteen koko opioidikipulääkkeiden ryhmälle. Useat myyntiluvan haltijat ovat FDA:n tiedonannon perusteella päivittäneet valmistetietonsa. EVDAS-järjestelmässä (EudraVigilance Data Analysis System) on havaittu metadonin käytön yhteydessä ilmenneitä serotoniinioreyhtymän tapauksia, joissa kaikissa on raportoitu yhdestä tai useammasta samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä, kuten serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjistä (SNRI), trisyklisistä masennuslääkkeistä (TCA) tai huumeista. On myös pantu merkille, että serotoniinioreyhtymää metadonin käyttäjillä koskevan julkaistun kirjallisuuden määrä on kasvanut, eikä metadonin merkitystä näissä tapauksissa voida sulkea pois. Lisäksi synteettiset piperidiiniopioideit (kuten metadoni) ovat heikkoja serotoniinin takaisinoton estäjiä, joiden käyttö saattaa suurentaa serotoniinipitoisuuksia. Näiden tietojen perusteella PRAC oli samaa mieltä siitä, että koska metadoni on levometadonin ja dekstrometadonin raseeminen seos, on suositeltavaa päivittää myös levometadonin valmisteyhteenvedon kohta 4.5 ja pakkausseloste.

Lisämunaisten vajaatoiminta

PSUR:n kattamalla ajanjaksolla Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on julkaissut lisämunaisten vajaatoimintaa koskevan turvallisuustiedotteen koko opioidikipulääkkeiden ryhmälle. Useat metadonin myyntiluvan haltijat ovat päivittäneet valmistetietonsa FDA:n tiedonannon

perusteella. Useimmissa valmisteyhteenvedoissa on varoitus lisämunuaisten vajaatoiminnan pahenemisen riskistä henkilöillä, joilla on jo lisämunuaiskuoren vajaatoiminta. EVDAS-järjestelmässä on kahdeksan tapausta (kaksi spontaania ilmoitusta ja kuusi tapausta kirjallisuudesta), joissa korostetaan metadonin käyttöön liittyvää lisämunuaisten vajaatoimintaa.

Yksittäisten tapausten turvallisuusraporteista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatua näyttöä on vähän, mutta lääketieteellisessä kirjallisuudessa on kuvattu metadonin indusoimalle lisämunuaisten vajaatoiminnalle useita vakuuttavia mekanismeja. Ne tukevat sitä teoriaa, että opioidien käytöllä saattaa olla yhteisvaikutuksia hypotalamus-aivolisäkereittien kanssa ja että opioidien käyttöön saattaa liittyä heikentynyt glukokortikoidivaste hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaissakselin (HPA-akselin) äkilliseen aktivoitumiseen. Metadonia pitkäaikaisesti käyttäneillä henkilöillä kortikotropiinin (ACTH) välittämä kortisolin vapautuminen oli huomattavasti vähäisempää, mikä viittaa siihen, että pitkäaikainen opiaattien käyttö saattaa heikentää kortikotropiini/beeta-endorfiinijärjestelmää, jolloin seurauksena on sekundäärinen lisämunuaisten vajaatoiminta; viidellä potilaalla, jotka olivat riippuvaisia ja jotka saivat metadonihoitoa, todettiin, että kortikotropiinin aikaansaama kortisolin vapautuminen oli vähentynyt. Morfiinin kohdalla omaksutun menettelytavan mukaisesti ja mahdollisen riskin vakavuuden vuoksi PRAC katsoi, että koska metadoni on levometadonin ja dekstrometadonin raseeminen seos, on suositeltavaa päivittää levometadonin valmisteyhteenvedon kohta 4.4 (ja pakkausseloste) lisäämällä niihin varoitus siitä, että opioidianalgeetit saattavat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka vaatii seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa.

Sukupuolihormonien väheneminen

PSUR:n kattamalla ajanjaksolla Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on julkaissut sukupuolihormonien vähenemistä koskevan turvallisuustiedotteen koko opioidikipulääkkeiden ryhmälle. Useat myyntiluvan haltijat ovat päivittäneet valmistetietonsa FDA:n tiedonannon perusteella. Sekä endogeeniset että eksogeeniset opioidit voivat sitoutua opioidireseptoreihin ensisijaisesti hypotalamuksessa ja mahdollisesti myös aivolisäkkeessä ja sukupuolirauhasissa ja säädellä näin sukupuolirauhasten toimintaa. Tiedot viittaavat siihen, että useimmat opioidit pystyvät pitkäaikaisesti käytettyinä indusoimaan hypogonadismin, johon saattaa liittyä seksuaalisen toimintahäiriön oireita. Spontaaneista ilmoituksista saatujen tietojen tulkinta on raportoinnin luonteen ja odotettavissa olevien sekoittavien tekijöiden vuoksi vaikeaa. Yleisiä ilmenemismuotoja ovat heikko sukupuolivietti, erektiohäiriö ja amenorrea, jotka on mainittu useimpien tarkistettujen valmisteyhteenvedojen kohdassa 4.8. Todennäköinen vaikutusmekanismi, jo mainitut suositellut termit ja asiaankuuluvat kirjallisuusjulkaisut tarjoavat riittävät perusteet sille, että metadonia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedon kohta 4.4 on suositeltavaa päivittää. Siten PRAC suosittelee, että nämä päivitykset tehdään myös levometadonin kohdalla.

Hypoglykemia

Tarkasteltavan raportointijakson aikana on julkaistu useita tieteellisiä artikkeleita, joissa nousi esiin metadonin yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä ilmenneitä vakavia hypoglykemia tapauksia. Osassa tapauksista todettiin selvä yhteys metadonialtistuksen ja veren glukoosipitoisuuden pienenemisen välillä sekä huomattavasti suurentunut hypoglykemian ilmaantuvuus. Vaikutus näyttää olevan samanlainen sekä laskimoon että suun kautta annettavalla metadonilla. Annos-vastekäyrä on selkeä, eikä muiden opioidien kohdalla ole havaittu samanlaisia vaikutuksia, mikä viittaa siihen, että tämä vaikutus saattaa olla spesifinen metadonille. Metadonin suhteellisen pitkä puoliintumisaika muihin opioideihin verrattuna saattaa viitata mekanismiin, joka liittyy siihen, että sen vaikutus HPA-akseliin on vakio, mutta lisätutkimukset ovat tarpeen.

Raportointijakson ajalta on suuri määrä julkaisuja, joissa kaikissa korostetaan metadonin yliannostuksen tai annoksen suurentamisen yhteydessä todettuja vakavia hypoglykemia tapauksia, joten valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4, 4.8 ja 4.9 (ja pakkausselosteen vastaaviin kohtiin) on suositeltavaa lisätä suositeltu termi hypoglykemia. Siten PRAC suosittelee, että nämä päivitykset tehdään myös levometadonin kohdalla.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Levometadonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että levometadonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräämisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin levometadonia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

1. Opioiditoksisuus äidinmaidon kautta altistuvilla imeväisillä

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.6 Imetys

Levometadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon.

Levometadonin kohdalla imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla levometadonihoitona vakaa ylläpitoannos ja käyttääkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, levometadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehotettava imettävää naista tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvä levometadonimäärä ei riitä täysin estämään vieroitusoireita rintaruokituilla vauvoilla, se saattaa lieventää vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän vaikeusastetta. Jos imetys on lopetettava, se on tehtävä vähitellen, koska äkillinen lopettaminen saattaa lisätä lapsen vieroitusoireita.

Pakkausseloste:

Kohta 2

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettäväsi samanaikaisesti, kun <otat><saat> levometadonia, sillä se saattaa vaikuttaa lapseesi. Tarkkaile lasta poikkeavien oireiden ja merkkien varalta. Tällaisia ovat esimerkiksi lisääntynyt uneliaisuus, hengitysvaikeudet tai velttous. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin näistä oireista.

2. Lisämunuaisten vajaatoiminta

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidit voivat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

Pakkausseloste

Kohta 2 Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos havaitset jonkin seuraavista oireista X-valmisteen käytön aikana:

- **heikotus, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu tai alhainen verenpaine. Nämä voivat olla oireita siitä, että lisämunuaiset tuottavat liian vähän kortisolihormonia, ja sinun on ehkä otettava hormonilisää.**

3. Sukupuolihormonien väheneminen

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Sukupuolihormonien väheneminen ja kohonnut prolaktiini

Pitkäaikaiseen opioidien käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien määrän vähenemistä ja prolaktiinin määrän lisääntymistä. Oireita ovat muun muassa libidon heikentyminen, impotenssi ja amenorrea.

Pakkausseloste

Kohta 2 Varoitukset ja varotoimet

Opioidien pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa sukupuolihormonien määrän vähenemistä ja prolaktiinihormonin määrän lisääntymistä. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee heikentyneen sukupuolivietin, impotenssin tai kuukautisten puuttumisen (amenorrean) kaltaisia oireita.

4. Yhteisvaikutukset serotonergisten lääkkeiden kanssa

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.5

Serotonergiset lääkkeet:

Serotonergistä oireyhtymää voi ilmetä, jos metadonia (levometadonin ja dekstrometadonin raseemista seosta) käytetään samanaikaisesti petidiinin, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien tai serotoniinitasoon vaikuttavien lääkeaineiden, kuten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA), kanssa. Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai ruoansulatuskanavan oireet.

Pakkausseloste

Kohta 2 – Muut lääkevalmisteet ja levometadoni

Haittavaikutusten riski suurenee, jos käytät levometadonia samanaikaisesti masennuslääkkeiden (kuten sitalopraamin, duloksetiinin, essitalopraamin, fluoksetiinin, fluvoksamiinin, paroksetiinin, sertraliinin, venlafaksiinin, amitriptyliinin, klomipramiinin, imipramiinin tai nortriptyliinin) kanssa. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset esimerkiksi seuraavia oireita:

- **mielentilan muutokset (kuten kiihtyneisyys, aistiharhat, kooma)**
- **nopea sydämen syke, epävakaata verenpaine, kuume**
- **refleksien kiihtyneisyys, heikentynyt koordinaatiokyky, lihasjäykkyys**
- **ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).**

5. Hypoglykemia

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Hypoglykemia

Metadonin (levometadonin ja dekstrometadonin raseemisen seoksen) yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä on havaittu hypoglykemiaa. Verensokerin säännöllistä seurantaa suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokka: Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia (esiintymistiheys tuntematon).

Kohta 4.9

Hypoglykemiaa on raportoitu.

Pakkausseloste

Kohta 3 - Jos otat enemmän levometadonia kuin sinun pitäisi
Tämä voi johtaa **alhaiseen verensokeriin**

Kohta 4 - Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys tuntematon: alhainen verensokeri

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2020
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15.3.2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14.5.2020