

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:

Metadonin valmisteyhteenvedoon pyydettiin joitakin muutoksia rinnakkaisen PSUSA-prosessin osana ja muiden opioidien valmistetietoihin äskettäin tehtyjen päivitysten mukaisesti. Metadoni on levometadonin ja dekstrometadonin raseeminen seos, joten muutosten tekemistä myös levometadonin valmistetietoihin pidetään aiheellisena.

Ottaen huomioon saatavana olevat, kirjallisuudesta ja muiden opioidien yksittäisten määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUSA) tuoreista arvioinneista peräisin olevat tiedot lääkkeen väärinkäytöstä ja lääkeriippuvuudesta (opioidien käyttöhäiriöstä), PRAC katsoo, että lääkeriippuvuutta ja väärinkäytön mahdollisuutta koskevaa tämänhetkistä varoitusta on vahvistettava entisestään. Riippuvuutta ei käsitellä johdonmukaisesti eri kansallisten valmisteyhteenvedojen kohdassa 4.8. Riippuvuus on mainittava kaikkien valmisteyhteenvedojen kohdassa 4.8 elinjärjestelmäluokassa Psykkiset häiriöt. Riippuvuuden yleisyyttä ei voida laskea saatavana olevien tietojen perusteella. Jos yleisyyttä ei ole tällä hetkellä annettu, riippuvuus tulee lisätä yleisyydellä "tuntematon".

Ottaen huomioon saatavana olevat tiedot tapauksista, joissa pediatriiset potilaat ovat nielleet lääkettä vahingossa, PRAC katsoo myös, että pakkausselosteeseen on syytä tehdä muutoksia, joissa korostetaan vahingossa tapahtuvan lääkkeenoton mahdollisesti vakavia seurauksia ja asianmukaisen säilytyksen tärkeyttä.

Lisäksi markkinoille tulon jälkeisistä tapauskertomuksista ja kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella ja ottaen huomioon muissa valmistetiedoissa olevat vastaavat maininnat, PRAC katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 on syytä lisätä yhteisvaikutukset gabapentinioidien ja kannabinooidien kanssa. Vastaavat päivitykset on tehtävä myös pakkausselosteeseen.

Ottaen huomioon saatavana olevat, kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot toksisesta leukoenkefalopatiasta metadonin yliannostuksen yhteydessä, PRAC katsoo, että se on syytä mainita kohdassa 4.9 akuutin yliannostuksen oireena.

PRAC katsoo myös, että ottaen huomioon sentraalisesta uniapneasta (CSA) saatavana olevat, kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot ja todennäköisen vaikutusmekanismin, levometadonin ja sentraalisen uniapnean välinen syy-yhteys on kohtalaisen mahdollinen. Siksi valmisteyhteenvedon kohtia 4.4 ja 4.8 on syytä päivittää, ja vastaavat päivitykset on tehtävä myös pakkausselosteeseen.

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 määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin levometadonia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa 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)>

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.2 (kun kivun hoito on levometadonin hyväksytty käyttöaihe)

Antotapa

...

Hoitotavoitteet ja hoidon lopettaminen

Ennen [Kauppanimi]-hoidon aloittamista potilaan kanssa on sovittava kivun hoitoa koskevien suositusten mukaisesta hoitostrategiasta, hoidon kesto ja hoitotavoitteet mukaan lukien. Hoidon aikana lääkärin on pidettävä tiiviisti yhteyttä potilaaseen, jotta hoidon jatkamisen tarve voidaan arvioida, hoidon lopettamista harkita ja annosta muuttaa tarpeen mukaan. Kun potilas ei enää tarvitse levometadonihoitoa, annosta voi olla syytä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Jos kipua ei saada riittävästi hallintaan, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus on pidettävä mielessä (ks. kohta 4.4).

Kohta 4.4 (kaikki myyntiluvat, ellei toisin mainita)

Addiktio/toleranssi/riippuvuus **Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)**

Levometadoni on voimakkaasti riippuvuutta aiheuttava narkoottinen **opioidi**kivulääke. Sen puoliintumisaika on pitkä, joten se voi kertyä elimistöön. Oireita lievittävä kerta-annos voi toistuvasti päivittäin otettuna johtaa lääkeaineen kertymiseen ja mahdollisesti kuolemaan.

Morfiinin tavoin toleranssia ja riippuvuutta voi esiintyä.

Muiden opioidien tavoin levometadonin toistuva anto voi johtaa toleranssin ja fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen.

(Seuraavat kaksi kappaletta koskevat levometadonia silloin, kun sillä on hyväksytty käyttöaihe kivun hoitoon)

Kivun hoidossa [Kauppanimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (OUD). Suurempi annos ja opioidihoidon pidempi kesto voivat suurentaa opioidien käyttöhäiriön kehittymisriskiä.

Potilaan kanssa on sovittava hoitotavoitteista ja hoidon lopettamissuunnitelmasta ennen [Kauppanimi]-hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä ennen hoitoa ja hoidon aikana. Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia merkkejä havaitaan.

[Kauppanimi]-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan.

Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussa (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihdeiden käyttöhäiriöitä (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen (esim. ennen aikaisten reseptin uusimispyyntöjen) havaitsemiseksi. Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psyykenlääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla

esiintyy opioidien käyttöhäiriön oireita ja löydöksiä, on harkittava addiktioihin erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

Kohta 4.5

Seuraava yhteisvaikutus tulee lisätä:

Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

...

Kannabidioli

Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokka Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Sentraalinen uniapneaoireyhtymä (yleisyysluokka tuntematon).

Elinjärjestelmäluokka Psykkiset häiriöt:

Riippuvuus (yleisyysluokka tuntematon, paitsi jos yleisyys on jo mainittu).

Kohta 4.9

Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoenkefalopatiaa.

Pakkausseloste

Kohta 2.

Varoitukset ja varotoimet

Huomaathan, että levometadonin pitkäaikaiskäyttö voi johtaa toleranssin kehittymiseen ja sekä fyysiseen että psyykkiseen levometadoniriippuvuuteen. Jos tämä huolestuttaa sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä

Toleranssi, riippuvuus ja addiktio

Tämä lääke sisältää levometadonia, joka on opioidilääke. Opioidien toistuva käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (elimistösi tottuu lääkkeeseen eli sinulle kehittyy toleranssi). [Kauppanimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa myös riippuvuuteen, väärinkäyttöön ja addiktioon, jotka voivat johtaa henkeä uhkaavaan yliannostukseen. (Seuraava lause koskee levometadonia silloin, kun sillä on hyväksytty käyttöaihe kivun hoitoon) Suurempi annos ja hoidon pidempi kesto voivat suurentaa näiden haittavaikutusten riskiä.

Riippuvuus tai addiktio voivat aiheuttaa hallinnan tunteen menetystä sen suhteen, paljonko lääkettä tarvitset tai miten usein sinun tarvitsee ottaa sitä. (Seuraava lause koskee levometadonia silloin, kun sillä on hyväksytty käyttöaihe kivun hoitoon) Jos käytät lääkettä kivun hoitoon, sinusta saattaa tuntua, että sinun on jatkettava lääkkeen ottamista, vaikka se ei lievittäisi kipua.

Riippuvuuden tai addiktion kehittymisriski vaihtelee yksilöllisesti. Riski

[Kauppanimi]-riippuvuuden tai -addiktion kehittymiseen voi olla suurempi, jos:

- **sinulla tai sukulaisellasi on joskus esiintynyt alkoholin, reseptilääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta tällaisista aineista (addiktio).**
- **tupakoit**
- **sinulla on joskus ollut mielialahäiriötä (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai jos olet ollut psykiatrin hoidossa jonkin muun psyykkisen sairauden vuoksi.**

Jos huomaat mitä tahansa seuraavista merkeistä {Kauppanimi}-valmisteen käytön aikana, sinulle on saattanut kehittyä riippuvuus tai addiktio.

- **Sinun täytyy ottaa lääkettä pidempään kuin lääkäri on suositellut.**
- **Sinun täytyy ottaa suositeltua annosta enemmän lääkettä.**
- **Käytät lääkettä johonkin muuhun tarkoitukseen kuin mihin se on määrätty, esim. "rauhoittumiseen" tai "nukahtamisen avuksi".**
- **Olet yrittänyt toistuvasti lopettaa lääkkeen käytön tai saada sen käytön hallintaan siinä onnistumatta.**
- **Tunnet olosi huonoksi kun lopetat lääkkeen ottamisen, ja olosi paranee, kun jatkat lääkkeen käyttöä (vieroitusoireet).**

Jos huomaat mitä tahansa näistä merkeistä, keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä hoitostrategia toimisi sinulla parhaiten, milloin hoidon voi lopettaa ja miten se lopetetaan turvallisesti (ks. kohta 3, Jos lopetat [Kauppanimi]-valmisteen oton).

Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [Kauppanimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Unenaikaiset hengityshäiriöt

[Kauppanimi] voi aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriötä, kuten uniapneaa (unenaikaisia hengityskatkoksia) ja unenaikaista hypoksemiaa (veren vähähappisuutta). Oireita voivat olla esimerkiksi unenaikaiset hengityskatkokset, hengenahdistuksesta johtuva heräily, katkonainen uni tai päivisin esiintyvä voimakas uneliaisuus. Jos sinä tai joku toinen henkilö havaitsette näitä oireita, ota yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa harkita annoksen pienentämistä.

Muut lääkevalmisteet ja [Kauppanimi]

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

.....

Kannabidioli (kouristuskohtausten hoitoon käytettävä lääke)

Gabapentiini ja pregabaliini (epilepsian, hermokivun tai ahdistuneisuuden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) voivat suurentaa opioidien yliannostuksen ja hengityslaman (hengitysvaikeuksien) riskiä, mikä voi olla hengenvaarallista.

Kohta 3. Miten [Kauppanimi]-valmistetta otetaan

<Ota> <Käytä> tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt <tai apteekkihenkilökunta on neuvonut>. Tarkista ohjeet <lääkäriltä> <tai> <apteekista>, jos olet epävarma.>

(Seuraava lause koskee levometadonia silloin, kun sillä on hyväksytty käyttöaihe kivun hoitoon)

Ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana lääkäri keskustelee kanssasi siitä, mitä [Kauppanimi]-hoidon aikana on odotettavissa, milloin ja miten kauan lääkettä pitää ottaa, milloin sinun on otettava yhteyttä lääkäriin ja milloin hoito on lopetettava (ks. myös kohta Jos lopetat [Kauppanimi]-valmisteen oton).

...

Jos otat enemmän kuin sinun pitäisi

Jos otat liian paljon levometadonia, sinulla voi esiintyä seuraavia:

...

...

- Aivojen häiriö nimeltään toksinen leukoenkefalopatia

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys tuntematon: (paitsi jos yleisyys on jo annettu):

Voit tulla riippuvaiseksi (Kauppanimi)-valmisteesta (lisätietoa on kohdassa 2, Varoitukset ja varotoimet)

Uniapnea (unenaikaiset hengityskatkokset)

Kohta 5. [Kauppanimi]-valmisteen säilyttäminen

*Ei lasten ulottuville eikä näkyville. **Säilytä tämä lääke turvallisessa paikassa, jossa muut henkilöt eivät pääse käsiksi siihen. Se voi aiheuttaa vakavaa haittaa tai kuoleman henkilöille, joille sitä ei ole määrätty.***

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, tammikuu 2023
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12.03.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11.05.2023