

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt metadonia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Opioiditoksisuus äidinmaidon kautta altistuvilla imeväisillä Julkaistussa kirjallisuudessa on kuvattu tapauksia, joissa metadonille äidinmaidon kautta altistuneilla imeväisillä on raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Raportoitujen toksisuus- ja erityisesti kuolemantapausten kokonaislukumäärä rintaruokituilla imeväisillä on äärimmäisen alhainen ja syy-seuraussuhteen muodostaminen on erittäin vaikeaa lukuisten muiden sekoittavien tai altistavien tekijöiden vuoksi. Esitettyjen tapausten ei katsota tarjoavan riittävästi perusteita valmistetietojen päivittämiseen tätä asiaa koskien. Valmistetiedoissa ei ole kuitenkaan rutiininomaisesti annettu äideille tarkoitettuja riskienminimointiohjeita haittatapahtumien seurannasta äidinmaitoa saavilla imeväisillä; ainoastaan joidenkin valmisteiden tiedoissa korostetaan tarkkailun tarvetta sedaation varalta. . Saatavilla olevien tietojen vähäisyydestä huolimatta katsotaan, että on viisasta päivittää valmistetiedot imetyksen aikaisen käytön osalta siten, että imettäville äideille annetaan johdonmukaisesti ohje seurata tiiviisti rintaruokinnassa olevan vauvan vointia.

Yhteisvaikutukset serotonergisten lääkkeiden kanssa

Serotoniinioreyhtymää metadonin käyttäjillä kuvaavien kirjallisuusjulkaisujen lisääntyminen on myös huomioitu, eikä metadonin roolia näissä tapauksissa voida sulkea pois. Lisäksi synteettiset piperidiiniopioideit, kuten metadoni, ovat heikkoja serotoniinin takaisinoton estäjiä, mikä voi johtaa serotoniinipitoisuuksien kohoamiseen. Näiden tietojen perusteella ehdotetaan päivityksiä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 (ja pakkausselosteen vastaavaan kohtaan).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on kuvattu useita todennäköisiä mekanismeja, joilla metadoni voi aiheuttaa lisämunuaisten vajaatoimintaa. Nämä kuvaukset tukevat sitä, että opioidien annolla saattaa olla yhteisvaikutuksia hypotalamus-aivolisäkereittien kanssa ja että opioidien käyttöön saattaa liittyä heikentynyt glukokortikoidivaste hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (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. Kaikkien valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.4 ja vastaavasti pakkausselosteisiin on suositeltavaa lisätä varoitus siitä, että opioidianalgeetit voivat aiheuttaa reversiibeliä lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää tarkkailua ja glukokortikoidikorvaushoitoa.

Sukupuolihormonien väheneminen Tiedot viittaavat siihen, että useimmat opioideit pystyvät pitkäaikaisesti käytettyinä aiheuttamaan hypogonadismin, johon saattaa liittyä seksuaalisen toimintahäiriön oireita. Yleisiä ilmenemismuotoja ovat muun muassa alhainen libido, erektiohäiriöt ja amenorrea, jotka on mainittu useimpien tarkasteltujen valmisteyhteenvedojen kohdassa 4.8. Todennäköinen vaikutusmekanismi, jo mainitut suositellut termit ja asiaankuuluvat kirjallisuusjulkaisut tarjoavat riittävät perusteet sille, että metadonia sisältävien valmisteiden osalta on syytä tehdä päivitys valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 sekä vastaavat päivitykset pakkausselosteeseen.

Hypoglykemia

Tarkasteltavan raportointijakson aikana on julkaistu useita artikkeleita , joissa nousi esiin metadonin yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä ilmenneitä vakavia hypoglykemia tapauksia. Osassa tapauksista todettiin selvä yhteys metadoniantistuksen ja hypoglykemian välillä. Selkeä annos-vastekäyrä on ilmeinen, eikä samanlaisia vaikutuksia ole havaittu muilla opioideilla. Sen vuoksi on suositeltavaa lisätä suositeltu termi ”hypoglykemia” valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4, 4.8 ja 4.9 ja tehdä vastaava päivitys pakkausselosteeseen.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Metadonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että metadonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino 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 metadonia 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 hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat
muutokset**

Seuraavia muutoksia suositellaan metadonia vaikuttavana aineena sisältävien, systeemisesti imeytyvien lääkevalmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu):

1. Imeväisten altistuminen opioiditoksisuudelle rintamaidon välityksellä

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.6 Imetys

Metadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla metadonihoitona vakaa ylläpitoannos ja käyttääkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, metadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehotettava imettävää äitiä tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta, ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvän metadonin määrä 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 käytät metadonia, 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

Opioidikipuläkkeet 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 sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista kun käytät X-valmistetta:

- 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 opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien määrän v vähenemistä ja prolaktiinin määrän lisääntymistä. Oireita ovat muun muassa libidon heikentyminen, impotenssi ja amenorrea.

Pakkausseloste

Kohta 2 Varoitukset ja varotoimet

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. Yhteisvaikutus serotonergisten lääkeaineiden kanssa

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.5

Serotonergiset lääkeaineet:

Serotonergista oireyhtymää voi esiintyä, jos metadonia 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 epävakaas, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai ruoansulatuskanavan oireet.

Pakkausseloste

Kohta 2 – Muut lääkevalmisteet ja metadoni

Haittavaikutusten riski suurenee, jos käytät metadonia 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, epävakaas verenpaine, kuume
- refleksien kiihtyneisyys, heikentynyt koordinaatiokyky, lihasjäykkyys
- ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu ripuli).

5. Hypoglykemia

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Hypoglykemia

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

Kohta 4.8

Aineenvaihdunta ja ravitsemus (elinjärjestelmäluokka)

Hypoglykemia (esiintymistiheys tuntematon).

Kohta 4.9

Hypoglykemiaa on raportoitu.

Pakkausseloste

Kohta 3 – Jos otat enemmän X-valmistetta kuin sinun pitäisi

Se 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. maaliskuuta 2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14. toukokuuta 2020