

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
della(delle) autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per levometadone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Tossicità da oppioidi nei neonati a seguito di esposizione tramite latte materno

Sulla base della raccomandazione del PRAC pubblicata nel marzo 2019, ai produttori dei farmaci di riferimento di levometadone e metadone è stato richiesto di fornire un'analisi critica del rischio per i neonati a seguito di esposizione tramite il latte materno. I tre casi correlati a levometadone non consentono di ottenere sufficienti evidenze delle reazioni avverse (ADR) al farmaco nei neonati esposti al prodotto aziendale levometadone tramite il latte materno. Per contro, sono disponibili evidenze relative al metadone provenienti da casi pubblicati in letteratura.

Tuttavia, come delineato nella valutazione parallela per PSUSA/00002004/201905, i dati pubblicati riguardano casi di eventi avversi severi segnalati in neonati esposti al metadone tramite il latte materno. Il numero complessivo di casi segnalati di tossicità e, in modo specifico, di eventi letali in neonati allattati al seno rimane estremamente basso e stabilirne la causalità è molto problematico alla luce di vari altri fattori confondenti o predisponenti. I casi presentati sono considerati insufficienti ad avvalorare eventuali aggiornamenti delle informazioni sul medicinale in proposito. Ciononostante, nelle informazioni sul medicinale non sono sistematicamente presenti indicazioni di minimizzazione del rischio rivolte alle madri relative al monitoraggio degli eventi avversi nei neonati allattati al seno e solo alcuni prodotti sottolineano la necessità di monitorare la sedazione. Nonostante le limitazioni dei dati disponibili, si considera prudente aggiornare le informazioni sul medicinale per il metadone (una miscela racemica di levometadone e destrometadone) sull'uso durante l'allattamento.

Poiché è stato dimostrato che il levometadone può anche passare nel latte materno, si raccomanda inoltre di modificare le informazioni sul medicinale per il levometadone.

Interazione con farmaci serotoninergici

Durante il periodo di copertura del PSUR, la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato un avviso di sicurezza riguardante la sindrome serotoninergica per l'intera classe di farmaci analgesici oppioidi. Vari titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno aggiornato le proprie informazioni sul medicinale sulla base di questa comunicazione. Nel database EVDAS sono stati identificati casi di sindrome serotoninergica da metadone, nei quali era segnalato l'uso concomitante di farmaci come ISRS, IRSN, ADT o di sostanze illegali. È stato evidenziato anche un aumento della letteratura pubblicata in cui è descritta sindrome serotoninergica in utilizzatori di metadone, per cui il ruolo del metadone in questi casi non può essere escluso. Inoltre, gli oppioidi sintetici della piperidina (come il metadone) sono deboli inibitori della ricaptazione della serotonina per cui potrebbero determinare un aumento dei livelli di serotonina. Sulla base di questi dati ed essendo il metadone una miscela racemica di levometadone e destrometadone, il PRAC ha convenuto di raccomandare l'aggiornamento anche del paragrafo 4.5 del RCP e del foglio illustrativo del levometadone.

Insufficienza surrenalica

Durante il periodo di copertura del PSUR, la FDA ha pubblicato un avviso di sicurezza riguardante l'insufficienza surrenalica per l'intera classe di farmaci analgesici oppioidi. Vari titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del metadone hanno aggiornato le proprie informazioni

sul medicinale sulla base di tale comunicazione. La maggior parte dei RCP contiene un'avvertenza sul rischio di peggioramento dell'insufficienza surrenalica nei soggetti con insufficienza adrenocorticale preesistente. Nel database EVDAS sono presenti 8 casi (2 spontanei e 6 da letteratura) che evidenziano insufficienza surrenalica associata all'uso di metadone.

Le evidenze ottenute dai rapporti sulla sicurezza dei singoli casi e dalla letteratura pubblicata sono limitate, ma in letteratura medica sono presenti vari meccanismi plausibili per l'insufficienza surrenalica indotta dal metadone che suggeriscono che la somministrazione di oppioidi può interagire con le vie ipotalamiche-ipofisarie ed essere associata a una ridotta risposta glucocorticoide all'attivazione acuta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Il rilascio di cortisolo mediato dall'ACTH risulta significativamente inferiore negli utilizzatori cronici di metadone, indicando che l'uso cronico di oppiacei potrebbe esaurire il sistema ACTH/beta-endorfinico e provocare iposurrenalismo secondario. Cinque pazienti dipendenti trattati con metadone hanno evidenziato una riduzione del rilascio di cortisolo dopo ACTH. Analogamente all'approccio adottato per la morfina e alla luce della gravità del potenziale rischio, essendo il metadone una miscela racemica di levometadone e destrometadone, il PRAC ha convenuto di raccomandare l'aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP di levometadone (e del foglio illustrativo), allo scopo di introdurre l'avvertenza che gli analgesici oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

Riduzione degli ormoni sessuali

Durante il periodo di copertura del PSUR, la FDA ha pubblicato un avviso di sicurezza riguardante la riduzione degli ormoni sessuali per l'intera classe di farmaci analgesici oppioidi. Vari titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno aggiornato le proprie informazioni sul medicinale sulla base di questa comunicazione. Gli oppioidi, sia endogeni sia esogeni, possono legarsi ai recettori oppioidi, principalmente nell'ipotalamo e potenzialmente anche nell'ipofisi e nelle gonadi, modulando la funzione gonadica. I dati suggeriscono che la maggior parte degli oppioidi, se utilizzati per un lungo periodo, sono in grado di indurre ipogonadismo con o senza sintomi di disfunzione sessuale. I dati ottenuti da segnalazioni spontanee sono più difficili da interpretare, vista la natura della segnalazione e i possibili fattori confondenti. Le manifestazioni comuni includono bassa libido, disfunzione erettile e amenorrea, descritte nel paragrafo 4.8 della maggior parte dei RCP esaminati. Il meccanismo d'azione plausibile, i termini preferiti già elencati e le pertinenti pubblicazioni in letteratura offrono una giustificazione sufficiente per raccomandare un aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP dei prodotti contenenti metadone. Tali aggiornamenti sono pertanto raccomandati dal PRAC anche per il levometadone.

Ipoglicemia

Durante l'intervallo di segnalazione in esame sono stati pubblicati vari articoli scientifici che descrivono gravi casi di ipoglicemia nel contesto del sovradosaggio o dell'aumento progressivo della dose di metadone. Alcuni di essi evidenziano una forte associazione tra esposizione al metadone e riduzione della glicemia, oltre a una percentuale significativamente elevata di ipoglicemia. L'effetto sembra essere comparabile sia nel caso della somministrazione EV sia nel caso di somministrazione orale di metadone. È evidente una chiara curva dose-risposta; inoltre non sono stati osservati effetti simili con altri oppioidi, il che suggerisce che questo effetto potrebbe essere specifico per il metadone. L'emivita relativamente lunga del metadone rispetto ad altri oppioidi può suggerire un meccanismo correlato al suo effetto costante sull'asse HPA, sebbene siano necessarie ulteriori indagini. Dato l'elevato numero di pubblicazioni realizzate durante l'intervallo di segnalazione, che riportano tutte gravi casi di ipoglicemia nel contesto del sovradosaggio o dell'aumento della dose di metadone, si raccomanda di aggiornare i

paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9 del RCP (nonché aggiornamenti corrispondenti del foglio illustrativo) con l'introduzione del termine preferito ipoglicemia. Tali aggiornamenti sono pertanto raccomandati dal PRAC anche per il levometadone.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(delle) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su levometadone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(dei) medicinale(i) contenente(i) levometadone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(delle) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti levometadone fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del(dei) medicinale(i)
autorizzato(i) a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

1. Tossicità da oppioidi nei neonati a seguito di esposizione tramite latte materno

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.6 Allattamento

Il levometadone è escreto nel latte materno a bassi livelli.

Nel caso del levometadone la decisione di raccomandare l'allattamento deve tenere conto delle raccomandazioni di un medico specialista e si deve considerare se la donna sta assumendo una dose di mantenimento stabile di levometadone, oltre all'eventuale uso continuato di sostanze illegali. Se si considera l'allattamento, la dose di levometadone deve essere la più bassa possibile. I medici prescrittori devono consigliare alle donne che allattano di controllare che il neonato non manifesti sedazione e difficoltà respiratorie, e di rivolgersi immediatamente a un medico qualora si verificano tali situazioni. Sebbene la quantità di levometadone escreta nel latte materno non sia sufficiente a sopprimere completamente i sintomi di astinenza nei neonati allattati al seno, può attenuare la severità della sindrome da astinenza neonatale. Se è necessario interrompere l'allattamento, tale interruzione deve avvenire gradualmente, in quanto un brusco svezzamento potrebbe aumentare i sintomi da astinenza del neonato.

Foglio illustrativo:

Paragrafo 2

Gravidanza e allattamento

Se sta allattando o sta pianificando di allattare con latte materno mentre < assume > < è in trattamento con > levometadone, chiedi consiglio al medico poiché ciò potrebbe avere effetti sul bambino. Controlli che il bambino non manifesti segni e sintomi anomali come aumento della sonnolenza (più del solito), difficoltà respiratorie o flaccidità. Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi di questi sintomi.

2. Insufficienza surrenalica

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Insufficienza surrenalica

Gli oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi dell'insufficienza surrenalica possono includere nausea, vomito, inappetenza, affaticamento, debolezza, capogiri o ipotensione.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi mentre assume X:
- **debolezza, affaticamento, inappetenza, nausea, vomito o pressione bassa. Ciò potrebbe significare che le ghiandole surrenali producono una quantità insufficiente di ormone cortisolo e potrebbe essere necessario assumere un integratore ormonale.**

3. Riduzione degli ormoni sessuali

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Riduzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina

L'uso prolungato di oppioidi può essere associato a una riduzione dei livelli degli ormoni sessuali e a un aumento della prolattina. I sintomi includono diminuzione della libido, impotenza o amenorrea.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni

L'uso prolungato di oppioidi può causare una diminuzione dei livelli degli ormoni sessuali e un aumento dei livelli dell'ormone prolattina. Si rivolga al medico se manifesta sintomi quali diminuzione della libido, impotenza o assenza di mestruazioni (amenorrea).

4. Interazione con farmaci serotoninergici

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.5

Farmaci serotoninergici

Può verificarsi sindrome serotoninergica in caso di somministrazione concomitante di metadone (una miscela racemica di levometadone e destrometadone) e petidina, inibitori della monoammino ossidasi (MAO) e agenti serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ISRS), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (IRSN) e gli antidepressivi triciclici (ADT). I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 – Altri medicinali e levometadone

Il rischio di effetti indesiderati aumenta se si utilizza levometadone in concomitanza con antidepressivi (come citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina). Si rivolga al medico se manifesta sintomi quali:

- **cambiamenti dello stato mentale (ad esempio agitazione, allucinazioni, coma)**
- **battito cardiaco rapido, pressione arteriosa instabile, febbre**
- **esagerazione dei riflessi, compromissione della coordinazione, rigidità muscolare**
- **sintomi gastrointestinali (ad esempio nausea, vomito, diarrea)**

5. Ipoglicemia

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Ipoglicemia

È stata osservata ipoglicemia nel contesto del sovradosaggio o dell'aumento della dose di metadone (una miscela racemica di levometadone e destrometadone). Durante l'aumento della dose si raccomanda il regolare monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9)

Paragrafo 4.8

Classificazione per sistemi e organi - Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia (frequenza non nota).

Paragrafo 4.9

È stata segnalata ipoglicemia.

Foglio illustrativo

Paragrafo 3 - Se prende più levometadone di quanto deve

Può portare a un **basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)**

Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota: ipoglicemia

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

| | |
|---|-----------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh: | riunione del CMDh di gennaio 2020 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti: | 15/03/2020 |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 14/05/2020 |