

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para levometadona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Como parte del procedimiento de evaluación única de IPS (PSUSA) que se está llevando a cabo paralelamente y en línea con las últimas actualizaciones a la información del producto de otros opioides, se ha solicitado la incorporación de algunas modificaciones en el RCP. Dado que la metadona es una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona, también se considera necesario incorporar dichas modificaciones en el caso de la levometadona.

En vista de los datos disponibles sobre el abuso y la farmacodependencia (trastorno por consumo de opioides) obtenidos a partir de las publicaciones médicas y las evaluaciones recientes de otros IPS de opioides, el PRAC considera que se debería reforzar todavía más la advertencia existente sobre la farmacodependencia y el potencial adictivo. La farmacodependencia no aparece reflejada de forma coherente en la sección 4.8 de los respectivos RCP nacionales. La farmacodependencia debería figurar en la sección 4.8 bajo la clasificación por órganos y sistemas (SOC) "Trastornos psiquiátricos" de todos los RCP. No se puede estimar la frecuencia de la farmacodependencia a partir de los datos disponibles. Por consiguiente, en los casos donde no figure ninguna frecuencia, se debe añadir la farmacodependencia con una "frecuencia no conocida".

En vista de los datos disponibles sobre la ingestión accidental en la población pediátrica, el PRAC considera además que las modificaciones introducidas en el prospecto son necesarias para poner de relieve las posibles consecuencias graves de una ingestión accidental y la importancia de un correcto almacenamiento.

Asimismo, sobre la base de los datos procedentes de los casos clínicos posautorización y las publicaciones médicas, y teniendo en cuenta las reflexiones existentes en otras informaciones del producto, el PRAC considera que las actualizaciones en la sección 4.5 del RCP son necesarias para reflejar las interacciones farmacológicas con los gabapentinoides y cannabinoides, junto con las correspondientes actualizaciones en el prospecto.

En vista de los datos disponibles sobre la leucoencefalopatía tóxica en el contexto de una sobredosis con metadona obtenidos a partir de las publicaciones médicas, el PRAC considera que las actualizaciones en la sección 4.9 son necesarias para indicar que la leucoencefalopatía tóxica es un síntoma de la sobredosis aguda.

El PRAC considera además que, teniendo en cuenta los datos disponibles sobre el riesgo de apnea central del sueño (ACS) procedentes de las publicaciones médicas y notificaciones espontáneas y en vista de un mecanismo de acción plausible, la existencia de una relación causal entre la levometadona y la ACS es una posibilidad razonable y considera que las actualizaciones en las secciones 4.4 y 4.8 del RCP y sus correspondientes actualizaciones en el prospecto están justificadas.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para levometadona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) levometadona no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen levometadona y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado tachado atravesado con barra)>

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.2 (cuando la levometadona tiene una indicación autorizada para el tratamiento del dolor)

Forma de administración

...

Objetivos terapéuticos y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del medicamento], se debe acordar con el paciente una estrategia terapéutica, incluida la duración y los objetivos del tratamiento, de conformidad con las guías de manejo del dolor. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la suspensión del tratamiento y ajustar la dosis si fuera necesario. Cuando un paciente ya no necesita el tratamiento con levometadona, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia (ver sección 4.4). En ausencia de un control del color adecuado, se debe considerar la posibilidad de la tolerancia y la progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Sección 4.4 (todas las autorizaciones de comercialización, salvo que se indique lo contrario)

Adicción/Tolerancia/Dependencia **Trastorno por consumo de opioides (abuso y farmacodependencia)**

La levometadona es un analgésico **opiáceo** ~~narcoótico~~ y es altamente adictiva por sí sola. Tiene una semivida prolongada y, por tanto, se acumula. Una dosis única alivia los síntomas; sin embargo, si se administra a diario, puede provocar una acumulación y posible muerte.

~~Al igual que sucede con la morfina, se puede presentar tolerancia y dependencia.~~

Como ocurre con otros opioides, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de levometadona.

(Los siguientes dos párrafos son aplicables cuando la levometadona tiene una indicación autorizada para el tratamiento del dolor)

Cuando se administra para el tratamiento del dolor, el uso repetido de [nombre del medicamento] puede causar un trastorno por consumo de opioides (TCO). Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides puede aumentar el riesgo de presentar TCO.

Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del medicamento] y durante el transcurso del mismo, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y una estrategia de suspensión del tratamiento (ver sección 4.2). Asimismo, se debe informar al paciente sobre los riesgos y signos del TCO antes y durante el tratamiento. Si se observan estos signos, se debe advertir a los pacientes que se pongan en contacto su médico.

El abuso o uso indebido intencionado con [nombre del medicamento] puede provocar una sobredosis o la muerte.

El riesgo de presentar TCO es mayor en los pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos relacionados con el consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de bebidas alcohólicas), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Se debe hacer un seguimiento a los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión de los opioides concomitantes y los psicofármacos (p. ej., las

benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma proporcional a la dosis. En los pacientes que presentan ACS, se debe considerar reducir la dosis total de opioides.

Sección 4.5

Se debe añadir una interacción de la siguiente forma:

El uso concomitante de opioides y gabapentínicos (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria y muerte.

.....

Cannabidiol

La administración concomitante de cannabidiol puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de la metadona.

Sección 4.8

SOC "Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos":

Síndrome de apnea central del sueño (con la categoría de "frecuencia no conocida").

SOC "Trastornos psiquiátricos":

Farmacodependencia (con la categoría de "frecuencia no conocida", salvo que se haya indicado otra frecuencia).

Sección 4.9

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de metadona.

Prospecto

Sección 2

Advertencias y precauciones

Debe tener en cuenta que el uso prolongado de levometadona puede inducir tolerancia y adicción física y psicológica a la levometadona. Si tiene alguna duda, hable con su médico antes de recibir este medicamento.

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene un medicamento opioide denominado levometadona. El uso repetido de opioides puede disminuir la eficacia del medicamento (su organismo se acostumbra al medicamento, esto es lo que se conoce como tolerancia). El uso repetido de [nombre del medicamento] también puede causar dependencia, abuso y adicción, lo que puede dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. (La siguiente frase es aplicable cuando la levometadona tiene una indicación autorizada para el tratamiento del dolor) El riesgo de efectos adversos puede aumentar con una dosis más alta y una duración de uso más prolongada.

La dependencia o la adicción pueden hacerle sentir que ya no tiene el control de la cantidad de medicamento que necesita tomar o con qué frecuencia debe tomarlo. (La siguiente frase es aplicable cuando la levometadona tiene una indicación autorizada para el tratamiento del dolor) Cuando se utiliza para tratar el dolor, es posible que sienta que necesita seguir tomando el medicamento, incluso cuando no ayuda a aliviar su dolor.

El riesgo de volverse dependiente o adicto varía según la persona. Puede presentar un mayor

riesgo de volverse dependiente o adicto a {nombre del producto} si:

- Usted o algún miembro de su familia tiene antecedentes de abuso o dependencia del alcohol, medicamentos de venta con receta o sustancias ilícitas ("adicción").

- Es fumador.

- Alguna vez ha tenido problemas con su estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha recibido tratamiento de un psiquiatra para otras enfermedades mentales.

Si nota alguno de los siguientes signos mientras toma {nombre del medicamento}, podría ser una señal de que se ha vuelto dependiente o adicto.

- Necesita tomar el medicamento durante más tiempo del recomendado por su médico.

- Necesita tomar más dosis de la recomendada.

- Está usando el medicamento por razones distintas a las prescritas, por ejemplo, "para calmarse" o "para ayudarlo a dormir".

- Ha hecho intentos repetidos y sin éxito de dejar o controlar el uso del medicamento.

- No se encuentra bien cuando deja de tomar el medicamento y se siente mejor cuando vuelve a tomarlo ("síntomas de abstinencia").

Si nota alguno de estos signos, hable con su médico para abordar la estrategia terapéutica más adecuada en su caso, incluido cuándo es apropiado dejar de tomarlo y cómo hacerlo de forma segura (ver sección 3 "Si interrumpe el tratamiento con {nombre del medicamento}").

Qué necesita saber antes de empezar a tomar [medicamento]

Advertencias y precauciones

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

[nombre del medicamento] puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño como, por ejemplo, apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajos niveles de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos por la falta de aliento, dificultades para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observa estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Su médico podría considerar una reducción de la dosis.

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

.....

Cannabidiol (un medicamento utilizado para tratar las convulsiones)

Gabapentina y pregabalina (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, el dolor nervioso o la ansiedad). Estos pueden aumentar el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria (dificultades para respirar) y pueden ser potencialmente mortales.

Sección 3 Cómo tomar [nombre del medicamento]

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico <o farmacéutico>. En caso de duda, consulte de nuevo a su <médico><o><farmacéutico>.

(La siguiente frase es aplicable cuando la levometadona tiene una indicación autorizada para el tratamiento del dolor)

Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo, su médico hablará con usted sobre lo que puede esperar del uso de {nombre del medicamento}, cuándo y durante cuánto tiempo debe tomarlo, cuándo ponerse en contacto con su médico y cuándo debe dejar de tomarlo (ver también "Si interrumpe el tratamiento con {nombre del producto}").

...

Si toma más [nombre del medicamento] del que debe

Si toma demasiada cantidad de levometadona puede presentar lo siguiente:

...

...

- Un trastorno cerebral (conocido como leucoencefalopatía tóxica)

Sección 4 Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida: **(salvo que se haya indicado otra frecuencia):**

Se puede volver dependiente a (nombre del producto) (para obtener más información, ver la sección 2 "Advertencias y precauciones)

Apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño)

Sección 5 Conservación de [nombre del medicamento]

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. **Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, donde otras personas no puedan acceder a él. Puede causar daños graves y ser mortal para las personas cuando no se les ha recetado.**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	12 de marzo de 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11 de mayo de 2023