

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la lévométhadone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Dans le cadre d'une procédure de PSUSA menée en parallèle, et conformément aux mises à jour récemment apportées aux informations sur le produit relatives à d'autres opioïdes, des modifications du RCP de la méthadone ont été demandées. La méthadone étant un mélange racémique de lévométhadone et de dextrométhadone, il apparaît justifié d'intégrer également ces modifications au RCP de la lévométhadone.

Au vu des données disponibles sur l'abus et la pharmacodépendance (trouble de l'usage d'opioïde) issues de la littérature et des récentes analyses des PSUSA d'autres opioïdes, le PRAC considère que l'avertissement actuel sur la pharmacodépendance et le risque d'abus doit être renforcé. La dépendance n'est pas systématiquement mentionnée à la section 4.8 dans les différents RCP nationaux. Dans tous les RCP, la dépendance doit être indiquée à la section 4.8, dans la classe de système d'organes « Affections psychiatriques ». La fréquence de la dépendance ne peut être calculée sur la base des données disponibles. De ce fait, si la fréquence n'est pas précisée, la dépendance doit être ajoutée avec la mention « fréquence indéterminée ».

Au vu des données disponibles sur les cas d'ingestion accidentelle dans la population pédiatrique, le PRAC estime que des modifications doivent être apportées à la notice afin d'attirer l'attention sur le risque de conséquences graves en cas d'ingestion accidentelle et sur l'importance de conserver le médicament dans un endroit approprié.

Par ailleurs, d'après les données émanant des rapports de cas post-commercialisation et de la littérature, et eu égard aux mentions actuellement présentes dans d'autres informations sur le produit, le PRAC considère que la rubrique 4.5 du RCP et la notice doivent être actualisées afin d'indiquer les interactions avec les gabapentinoïdes et les cannabinoïdes.

Au vu des données disponibles dans la littérature concernant la leucoencéphalopathie toxique dans le contexte d'un surdosage de méthadone, le PRAC considère que la rubrique 4.9 doit être actualisée afin de mentionner la leucoencéphalopathie toxique en tant que symptôme de surdosage aigu.

Sur la base des données disponibles relatives au risque d'apnée centrale du sommeil (ACS) issues de la littérature et des déclarations spontanées, et au regard du possible mode d'action, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la lévométhadone et l'apnée centrale du sommeil est une possibilité raisonnable et que des mises à jour doivent être apportées aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP ainsi qu'à la notice.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lévométhadone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la lévométhadone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la lévométhadone sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.2 (si la lévométhadone est autorisée dans l'indication de traitement de la douleur)

Mode d'administration

...

Objectifs thérapeutiques et arrêt du traitement

Avant d'instaurer le traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique, incluant la durée et les objectifs du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations de prise en charge de la douleur. Durant le traitement, le médecin doit contacter le patient fréquemment afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement et d'envisager l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique s'il y a lieu. Si le traitement par lévométhadone n'est plus nécessaire, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4). Si la douleur n'est pas suffisamment contrôlée, la possibilité d'une accoutumance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Rubrique 4.4 (pour toutes les AMM, sauf indication contraire)

Addiction/accoutumance/dépendance **Trouble de l'usage d'opioïde (abus et dépendance)**

La lévométhadone est un antalgique **opioïde** narcotique et est intrinsèquement très addictive. Elle présente une longue demi-vie, et peut donc s'accumuler. Une dose unique permettant de soulager les symptômes peut, en cas de prise quotidienne, entraîner une accumulation et, potentiellement, le décès.

~~Comme pour la morphine, il existe un risque d'accoutumance et de dépendance.~~

Comme avec les autres opioïdes, une accoutumance ainsi qu'une dépendance physique et/ou psychologique peuvent s'installer en cas d'administration répétée de lévométhadone.

(Les deux paragraphes suivants s'appliquent si la lévométhadone est autorisée dans l'indication de traitement de la douleur)

Lorsqu'il est utilisé comme antalgique, [nom du produit] peut entraîner un trouble de l'usage d'opioïde (TUO) en cas d'administration répétée. Le risque de TUO augmente avec la dose et la durée du traitement.

Avant d'instaurer un traitement par [nom du produit] puis au cours du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques de TUO et des signes associés. Il doit être conseillé au patient de contacter son médecin en cas de survenue de ces signes.

L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès.

Le risque d'apparition d'un trouble de l'usage d'opioïde est plus élevé chez les patients présentant des antécédents personnels et/ou familiaux (parent ou frère/sœur) de troubles liés à la consommation de substances (notamment d'un trouble de l'usage d'alcool), chez les fumeurs et chez les patients présentant des antécédents personnels d'autres troubles mentaux (p. ex., trouble dépressif majeur, anxiété et troubles de la personnalité).

L'apparition de signes de conduite toxicophile (p. ex., demande précoce de renouvellement d'ordonnance) doit être surveillée. Cela inclut un examen de la consommation concomitante d'opioïdes et de médicaments psychoactifs (p. ex.,

benzodiazépines). Chez les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

Troubles respiratoires du sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires du sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie du sommeil. L'utilisation d'opioïdes est associée à un risque dose-dépendant d'ACS. Il convient d'envisager de réduire la dose totale d'opioïdes chez les patients présentant une ACS.

Rubrique 4.5

L'interaction suivante doit être ajoutée :

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

...

Cannabidiol

L'administration concomitante de cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone.

Rubrique 4.8

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Syndrome d'apnée centrale du sommeil (fréquence indéterminée)

Affections psychiatriques :

Dépendance (fréquence indéterminée, sauf si une fréquence est déjà indiquée).

Rubrique 4.9

Des cas de leucoencéphalopathie toxique ont été observés dans le contexte d'un surdosage de méthadone

Notice

Rubrique 2

Avertissements et précautions

L'utilisation prolongée de lévométhadone peut entraîner une accoutumance au médicament ainsi qu'une dépendance physique et psychologique à la lévométhadone. En cas d'inquiétudes, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Accoutumance, dépendance et addiction

Ce médicament contient une substance opioïde appelée lévométhadone. L'utilisation répétée d'opioïdes peut entraîner une perte d'efficacité du médicament (risque d'accoutumance, c.-à-d que votre organisme s'habitue au médicament). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut également conduire à une dépendance, à un usage abusif et à une addiction, qui peuvent provoquer un surdosage pouvant menacer le pronostic vital. (La phrase suivante s'applique si la lévométhadone est autorisée dans l'indication de traitement de la douleur.) Le risque de survenue de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée d'utilisation.

La dépendance ou l'addiction peut entraîner une perte de contrôle de la quantité de médicament utilisée ou de la fréquence des prises. (La phrase suivante s'applique si la lévométhadone est autorisée dans l'indication de traitement de la douleur.) Si vous utilisez ce

médicament comme antalgique, vous pourriez ressentir le besoin de poursuivre le traitement même s'il ne soulage pas vos douleurs.

Le risque de dépendance ou d'addiction varie d'une personne à l'autre. Le risque de développer une dépendance ou une addiction à [nom du produit] peut être plus élevé si :
- Vous ou un membre de votre famille présentez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illicites ou des antécédents de dépendance à ces produits (« addiction »).

- Vous fumez.

- Vous présentez des antécédents de troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été suivi(e) par un psychiatre pour toute autre maladie mentale.

Si vous remarquez l'apparition des signes suivants pendant le traitement avec [nom du produit], cela pourrait être un signe que vous présentez une dépendance ou une addiction.

- Vous ressentez le besoin de dépasser la durée de traitement recommandée par votre médecin.

- Vous ressentez le besoin de dépasser la dose recommandée.

Vous utilisez ce médicament à d'autres fins que celles pour lesquelles il vous a été prescrit (p. ex., pour rester calme ou vous aider à dormir).

- Vous avez essayé plusieurs fois d'arrêter de prendre ce médicament ou de contrôler votre consommation, sans succès.

- Vous vous sentez mal lorsque vous vous arrêtez de prendre ce médicament, et vous vous sentez mieux lorsque vous recommencez à le prendre (symptômes de sevrage).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour déterminer les modalités de traitement les mieux adaptées à votre cas, notamment pour savoir quand arrêter votre traitement et comment l'arrêter sans risque (voir rubrique 3 « Si vous arrêtez de prendre [nom du produit] »).

Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Avertissements et précautions

Troubles respiratoires liés au sommeil

[Nom du produit] peut entraîner des troubles respiratoires du sommeil tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie du sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Cela peut se traduire par des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un souffle court, des difficultés à rester endormi ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous, ou une autre personne, observez ces symptômes, contactez votre médecin. Il pourra envisager de réduire la dose.

Autres médicaments et [nom du produit]

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

.....

Cannabidiol (médicament utilisé pour traiter les convulsions)

La gabapentine et la prégabaline (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, les douleurs d'origine nerveuse ou l'anxiété) peuvent augmenter le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire (difficultés à respirer) et menacer le pronostic vital.

Rubrique 3 « Comment prendre [nom du produit] »

<Veillez à toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin <ou pharmacien>. Vérifiez auprès de votre <médecin> <ou> <pharmacien> en cas de doute.>

(La phrase suivante s'applique si la lévométhadone est autorisée dans l'indication de traitement de la douleur.)

Avant de commencer votre traitement puis régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous attendez du traitement avec [nom du produit], du moment des prises et de la durée du traitement dont vous avez besoin, des

situations dans lesquelles vous devez le contacter et quand vous devrez arrêter le traitement (voir également « Si vous arrêtez de prendre [nom du produit] »).

...

Si vous avez pris plus de [nom du produit] que vous n'auriez dû
La prise d'une dose excessive de lévométhadone peut entraîner les effets suivants :

...

- un trouble cérébral : la Leucoencéphalopathie toxique

Voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »

Fréquence indéterminée : **(sauf si une fréquence est déjà indiquée)**

Vous pourriez développer une dépendance à [nom du produit] (pour plus d'informations, voir « Avertissements et précautions » à la rubrique 2)

Apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil)

Rubrique 5. Comment conserver [nom du produit]

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. **Conservez ce médicament dans un endroit sûr et sécurisé auquel personne d'autre que vous n'a accès. La prise de ce médicament par des personnes auxquelles il n'a pas été prescrit peut un risque grave pour leur santé et leur décès.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

| | |
|--|---------------------------------|
| Adoption de l'avis du CMDh : | Réunion du CMDh en janvier 2023 |
| Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes : | 12 mars 2023 |
| Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) : | 11 mai 2023 |