

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para metadona, as conclusões científicas são as seguintes:

### **Toxicidade por opioides em lactentes expostos através do leite materno**

A literatura publicada inclui casos de acontecimentos adversos graves notificados em lactentes expostos a metadona através do leite materno. O número total de casos notificados de toxicidade e, mais especificamente, de fatalidades em lactentes no período de amamentação continua a ser extremamente baixo, além de que tentar estabelecer o nexo de causalidade é um enorme desafio devido a uma série de outros fatores causadores de confusão ou de predisposição. Os casos apresentados são considerados insuficientes para apoiar qualquer atualização das informações dos medicamentos a este respeito. No entanto, as informações de minimização dos riscos para as mães em relação à monitorização de acontecimentos adversos em lactentes em período de amamentação não estão habitualmente presentes nas informações dos medicamentos, sendo que apenas alguns medicamentos destacam a necessidade de monitorização da sedação. Apesar das limitações dos dados disponíveis, considera-se prudente atualizar as informações dos medicamentos sobre o uso durante a amamentação para fornecer às mães que amamentam orientações consistentes sobre a necessidade de uma monitorização cuidadosa enquanto amamentam os lactentes.

### **Interação com fármacos serotoninérgicos**

Observou-se igualmente um aumento da literatura publicada que descreve a síndrome da serotonina em utilizadores de metadona e, nestes casos, o papel da metadona não pode ser excluído. Além disso, os opioides sintéticos da piperidina, como a metadona, são inibidores fracos da recaptação da serotonina, o que poderá levar a um aumento dos níveis de serotonina. Com base nestes dados, são sugeridas atualizações da secção 4.5 dos RCM (e secção correspondente dos FI).

### **Insuficiência suprarrenal**

Vários mecanismos plausíveis para a insuficiência suprarrenal induzida por metadona têm sido publicados na literatura médica para sustentar que a administração de opioides pode interagir com as vias hipotálamo-hipofisárias e estar associada a uma resposta mais baixa dos glicocorticoides à ativação aguda do eixo HPA. A libertação de cortisol mediada pela ACTH foi significativamente mais reduzida em utilizadores crónicos de metadona, o que sugere que o uso crónico de opioides pode esgotar o sistema ACTH/betaendorfina, causando, deste modo, hipoadrenalismo secundário. Recomenda-se a atualização da secção 4.4 de todos os RCM e respetivas atualizações dos FI, com um aviso de que os analgésicos opioides podem causar insuficiência suprarrenal reversível que requer monitorização e terapêutica de substituição de glicocorticoides.

### **Diminuição das hormonas sexuais**

Os dados sugerem que a maioria dos opiáceos, quando utilizados a longo prazo, tem capacidade para induzir o hipogonadismo, com ou sem sintomas de disfunção sexual. As manifestações frequentes incluem libido baixa, disfunção erétil e amenorreia, descritas na secção 4.8 da maioria dos RCM revistos. O mecanismo de ação plausível, os TP já listados e as publicações relevantes da literatura constituem justificação suficiente para recomendar uma atualização da secção 4.4 dos RCM de medicamentos que contêm metadona e respetivas atualizações dos FI.

### **Hipoglicemia**

Foram publicados vários artigos durante o período de tempo de notificações que destacam casos graves de hipoglicemia no contexto de sobredosagem de metadona ou escalada da dose, com alguns a mostrar uma forte associação entre a exposição à metadona e a hipoglicemia. Mostra-se clara uma curva dose-resposta e não se observaram efeitos semelhantes para outros opiáceos. Por conseguinte, recomenda-se a atualização das secções 4.4, 4.8 e 4.9 dos RCM e respetivas atualizações dos FI com o TP hipoglicemia.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

#### **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a metadona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) metadona se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm metadona estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

São recomendadas as seguintes alterações nas secções relevantes da Informação do Medicamento dos medicamentos que contêm a substância ativa metadona que são absorvidos por via sistémica (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~casado~~) :

#### 1. **Toxicidade por opioides em lactentes expostos através do leite materno**

##### Resumo das Características do Medicamento

##### Secção 4.6 «Aleitamento»

**A metadona é excretada no leite materno a níveis baixos. A decisão de recomendar a amamentação deve ter em conta os conselhos de especialistas clínicos e deve considerar-se se a mulher está a tomar uma dose de manutenção estável de metadona e qualquer uso continuado de substâncias ilícitas. Se o aleitamento materno for tido em conta, a dose de metadona deve ser tão baixa quanto possível. Os médicos prescritores devem aconselhar as mulheres que amamentam a monitorizar o lactente em termos de sedação e dificuldades respiratórias e a procurar cuidados médicos imediatos se tal ocorrer. Embora não seja suficiente para suprimir totalmente os sintomas de abstinência em lactentes em período de amamentação, a quantidade de metadona excretada no leite materno pode atenuar a gravidade da síndrome de abstinência neonatal. Se for necessário interromper a amamentação, esta deve ser feita gradualmente, pois o desmame abrupto pode aumentar os sintomas de abstinência no lactente.**

##### Folheto Informativo

##### Secção 2

##### «Gravidez e amamentação»

**Fale com o seu médico se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar enquanto estiver a tomar metadona, pois pode afetar o seu bebé. Supervisione-o para detetar sinais e sintomas anómalos, tais como sonolência (mais do que o habitual), dificuldades respiratórias ou falta de energia. Consulte imediatamente o seu médico se notar algum destes sintomas.**

#### 2. **Insuficiência suprarrenal**

##### Resumo das Características do Medicamento

##### Secção 4.4

##### **Insuficiência suprarrenal**

**Os analgésicos opioides podem causar insuficiência suprarrenal reversível que requer monitorização e terapêutica de substituição de glicocorticoides. Os sintomas de insuficiência**

suprarrenal podem incluir náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga, fraqueza, tonturas ou pressão arterial baixa.

## Folheto Informativo

### Secção 2 «Advertências e precauções»

Fale com o seu médico ou farmacêutico se apresentar algum dos seguintes sintomas durante a toma de X:

- **Fraqueza, fadiga, falta de apetite, náuseas, vômitos ou pressão arterial baixa. Pode ser um sintoma de que as suprarrenais estão a produzir uma quantidade demasiado baixa da hormona cortisol, pelo que é possível que tenha de tomar suplementos hormonais.**

### 3. Diminuição das hormonas sexuais

#### Resumo das Características do Medicamento

##### Secção 4.4

##### Diminuição das hormonas sexuais e aumento da prolactina

O uso de analgésicos opioides a longo prazo pode estar associado à diminuição dos níveis hormonais sexuais e ao aumento da prolactina. Os sintomas incluem libido baixa, impotência ou amenorreia.

## Folheto Informativo

### Secção 2 «Advertências e precauções»

**O uso a longo prazo pode causar uma diminuição dos níveis hormonais sexuais e um aumento dos níveis de prolactina hormonal. Contacte o seu médico se apresentar sintomas como libido baixa, impotência ou ausência de menstruação (amenorreia).**

### 4. Interação com fármacos serotoninérgicos

#### Resumo das Características do Medicamento

##### Secção 4.5

##### Fármacos serotoninérgicos:

**A síndrome serotoninérgica pode ocorrer com a administração concomitante de metadona com petidina, inibidores da monoamina oxidase (MAO) e agentes serotoninérgicos como o inibidor**

seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), o inibidor da recaptação da serotonina norepinefrina (IRSN) e os antidepressivos tricíclicos (AT). Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental, instabilidade autónoma, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrintestinais.

#### Folheto Informativo

Secção 2 – «Outros medicamentos e metadona»

O risco de efeitos secundários aumenta se usar metadona concomitantemente com antidepressivos (tais como citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina). Contacte o seu médico se sentir sintomas tais como:

- alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma)
- frequência cardíaca acelerada, pressão arterial instável, febre
- reflexos exagerados, coordenação deficiente, rigidez muscular
- sintomas gastrintestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia)

#### 5. Hipoglicemia

##### Resumo das Características do Medicamento

##### Secção 4.4

##### Hipoglicemia

A hipoglicemia tem sido observada no contexto de sobredosagem de metadona ou aumento da dose. Recomenda-se a monitorização regular do nível de açúcar no sangue durante o aumento da dose (ver Secção 4.8 e Secção 4.9)

##### Secção 4.8

##### Doenças do metabolismo e da nutrição CSO

Hipoglicemia (frequência desconhecida).

##### Secção 4.9

Foi notificada a ocorrência de hipoglicemia.

#### Folheto Informativo

##### Secção 3 – «Se tomar mais X do que deveria»

Pode resultar num **nível baixo de açúcar no sangue**

##### Secção 4 - «Efeitos indesejáveis possíveis»

**Frequência desconhecida: nível baixo de açúcar no sangue**

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**



## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15 de março de 2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14 de maio de 2020