

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:

Toxicidad por opioides en lactantes expuestos a través de la leche materna

En base a la recomendación del PRAC publicada en marzo de 2019, se solicitó a los innovadores de levometadona y metadona que proporcionaran un análisis crítico sobre el riesgo de los lactantes expuestos a través de la leche materna. De los tres casos relacionados con levometadona, no se puede obtener evidencia suficiente de RAs en los lactantes expuestos a través de la leche materna para el producto de la compañía levometadona. Por el contrario, la evidencia proviene de los casos publicados en la literatura que se refieren a metadona.

Sin embargo, como se describe en la evaluación paralela para el PSUSA/00002004/201905, los datos publicados contienen casos de acontecimientos adversos graves notificados en lactantes expuestos a metadona a través de la leche materna. El número total de casos notificados de toxicidad y específicamente muertes en lactantes amamantados permanece extremadamente bajo y establecer la causalidad es en gran manera complejo debido a un número de otros factores de confusión o predisposición. Los casos presentados se consideran insuficientes para respaldar cualquier actualización de la información del producto a este respecto. Sin embargo, el consejo de minimización de riesgos para las madres en relación con la monitorización de acontecimientos adversos en lactantes amamantados no está presente en la información del producto de manera rutinaria, con solo algunos productos que destacan la necesidad de controlar la sedación. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, se considera prudente actualizar la información del producto de metadona (una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona) en el uso durante la lactancia.

Como se mostró que levometadona también puede pasar a la leche materna, se recomienda también una modificación de la información del producto para levometadona.

Interacción con medicamentos serotoninérgicos

Durante el período que abarca el IPS, la FDA publicó un comunicado de seguridad sobre el síndrome serotoninérgico para toda la categoría de analgésicos opioides. Varios TACs han actualizado su información del producto en base a la comunicación de la FDA. Se identificaron casos de metadona y síndrome serotoninérgico en el EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System, por sus siglas en inglés), todos los cuales notificaron medicación concomitante, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos (ATC) o sustancias ilícitas. También se ha mencionado un aumento del conjunto de la literatura publicada que describe el síndrome de serotoninérgico en usuarios de metadona y no se puede descartar el papel de la metadona en estos casos. Además, los opioides de piperidina sintéticos (como la metadona) son inhibidores débiles de la recaptación de serotonina lo que puede conducir a un aumento de los niveles de serotonina. Según estos datos, el PRAC acordó que, como la metadona es una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona, también se recomienda actualizar la sección 4.5 de la Ficha Técnica y el Prospecto de levometadona.

Insuficiencia suprarrenal

Durante el período que abarca el IPS, la FDA publicó un comunicado de seguridad sobre la insuficiencia suprarrenal para toda la categoría de analgésicos opioides. Varios TACs de metadona han actualizado su información del producto en base a la comunicación de la FDA. La mayoría de las Fichas Técnicas tienen una advertencia sobre el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia suprarrenal en sujetos con insuficiencia corticosuprarrenal preexistente. En el EVDAS hay 8 casos (2 espontáneos y 6 procedentes de la literatura) que resaltan la insuficiencia suprarrenal asociada con el uso de metadona.

La evidencia de los informes de seguridad de casos individuales y la literatura publicada es limitada, pero se han publicado varios mecanismos plausibles para la insuficiencia suprarrenal inducida por metadona en la literatura médica para respaldar que la administración de opioides puede relacionarse con las vías hipotalámicas-hipofisarias y se asocia con una respuesta glucocorticoide disminuida a la activación aguda del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA). La liberación de cortisol mediada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) fue significativamente menor en usuarios crónicos de metadona, lo que sugiere que el uso crónico de opiáceos puede mermar el sistema ACTH/betaendorfina, de este modo produciendo hipoadrenalismo secundario; 5 pacientes adictos tratados con metadona mostraron una disminución de la liberación de cortisol después de la ACTH. Similar al enfoque adoptado con la morfina, y debido a la gravedad del riesgo potencial, el PRAC acordó que, como la metadona es una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona, se recomienda actualizar la sección 4.4 de la Ficha Técnica (y el Prospecto) de levometadona, para introducir una advertencia referente a que los analgésicos opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y terapia de reemplazo de glucocorticoides.

Disminución de las hormonas sexuales

Durante el período que abarca el IPS, la FDA publicó un comunicado de seguridad sobre la disminución de las hormonas sexuales para toda la categoría de analgésicos opioides. Varios TACs han actualizado su información del producto en base a la comunicación de la FDA. Los opioides, tanto endógenos como exógenos, se pueden unir a los receptores opioides principalmente en el hipotálamo, y potencialmente también en la pituitaria y las gónadas, para modular la función gonadal. Los datos sugieren que la mayoría de los opioides, cuando se usan a largo plazo, son capaces de inducir hipogonadismo con o sin síntomas de disfunción sexual. Los datos de los informes espontáneos son más difíciles de interpretar dada la naturaleza de los informes y los factores de confusión esperados. Las manifestaciones frecuentes incluyen disminución de la libido, disfunción eréctil y amenorrea, las cuales están clasificadas en la sección 4.8 de la mayoría de las Fichas Técnicas revisadas. El mecanismo de acción plausible, los PTs ya enumerados y las publicaciones bibliográficas relevantes, proporcionan una justificación suficiente para recomendar una actualización de la sección 4.4 de la Ficha técnica de los productos que contienen metadona. Por lo tanto, el PRAC también recomienda estas actualizaciones para levometadona.

Hipoglucemia

Se publicaron varios artículos científicos durante el intervalo de notificación en revisión destacando casos graves de hipoglucemia en el contexto de sobredosis de metadona o escalado de la dosis, con algunos que muestran una asociación fuerte entre la exposición a metadona y la reducción de la glucosa en sangre, y una tasa significativamente elevada de hipoglucemia. El efecto parece ser comparable tanto para la administración intravenosa como oral de metadona. Es evidente una curva clara de dosis-respuesta y no se han observado efectos similares para otros opioides, lo que sugiere que este efecto puede ser específico de la metadona. La semivida relativamente larga de metadona en comparación con otros opioides puede sugerir un mecanismo relacionado con su efecto constante en el eje HHA, aunque se requiere investigación adicional. Dado el gran número de publicaciones durante el intervalo de notificación, todos destacando casos graves de hipoglucemia en el contexto de sobredosis de metadona o escalado de la dosis, se recomienda actualizar las secciones 4.4, 4.8 y 4.9 de la Ficha Técnica (y las actualizaciones correspondientes en el Prospecto) con el PT hipoglucemia. Por lo tanto, el PRAC también recomienda estas actualizaciones para levometadona.

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~~)

1. Toxicidad por opioides en lactantes expuestos a través de la leche materna

Resumen de las Características del Producto

Sección 4.6 Lactancia

Levometadona se excreta en la leche materna a niveles bajos.

Para levometadona, la decisión de recomendar la lactancia debe tener en cuenta el consejo del médico especialista y se debe considerar si la mujer está tomando una dosis de mantenimiento estable de levometadona y cualquier uso continuado de sustancias ilícitas. Si se considera la lactancia, la dosis de levometadona debe ser lo más baja posible. Los prescriptores deben aconsejar a las mujeres lactantes controlar al bebé por la sedación y dificultades respiratorias y que busquen atención médica inmediata si esto ocurre. Aunque la cantidad de levometadona excretada en la leche materna no es suficiente para suprimir por completo los síntomas de retirada en los niños amamantados, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal. Si es necesario interrumpir la lactancia materna, se debe hacer gradualmente, ya que el destete repentino puede aumentar los síntomas de retirada en el lactante.

Prospecto:

Sección 2

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si está dando el pecho o está pensando en dar el pecho mientras está <tomando>< en tratamiento con> levometadona, ya que puede afectar a su bebé. Controle a su bebé por si presenta signos y síntomas anormales, como aumento de la somnolencia (más de lo habitual), dificultades para respirar o flacidez. Consulte a su médico inmediatamente si nota alguno de estos síntomas.

2. Insuficiencia suprarrenal

Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

Insuficiencia suprarrenal

Los opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y terapia de reemplazo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden incluir náuseas, vómito, pérdida de apetito, fatiga, debilidad, mareo o presión arterial baja.

Prospecto

Sección 2 Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma X:

- Debilidad, fatiga, pérdida del apetito, náuseas, vómito o presión arterial baja. Esto puede ser un síntoma de que las glándulas suprarrenales producen muy poca hormona cortisol, y puede necesitar tomar un suplemento hormonal.

3. Disminución de las hormonas sexuales

Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

Disminución de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina

El uso prolongado de opioides se puede asociar con una disminución de los niveles de hormonas sexuales y un aumento de la prolactina. Los síntomas incluyen una disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Prospecto

Sección 2 Advertencias y precauciones

El uso prolongado de opioides puede ocasionar una disminución de los niveles de hormonas sexuales y un aumento de los niveles de la hormona prolactina. Contacte con su médico si experimenta síntomas como una disminución de la libido, impotencia o ausencia de menstruación (amenorrea).

4. Interacción con medicamentos serotoninérgicos

Resumen de las Características del Producto

Sección 4.5

Medicamentos serotoninérgicos

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con la administración concomitante de metadona (una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona) con petidina, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) y agentes serotoninérgicos como el Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS), el Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) y los antidepresivos tricíclicos (ATC). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Prospecto

Sección 2 – Otros medicamentos y levometadona

El riesgo de efectos adversos aumenta si usa levometadona al mismo tiempo que antidepresivos (como citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina). Contacte con su médico si experimenta síntomas como:

- Cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma)
- Latido cardíaco rápido, presión arterial inestable, fiebre
- Exageración de reflejos, coordinación alterada, rigidez muscular
- Síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómito, diarrea)

5. Hipoglucemia

Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

Hipoglucemia

Se ha observado hipoglucemia en el contexto de sobredosis de metadona (una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona) o escalado de la dosis. Se recomienda una monitorización regular del azúcar en sangre durante el escalado de la dosis (ver sección 4.8 y sección 4.9)

Sección 4.8

Trastornos del metabolismo y de la nutrición SOC

Hipoglucemia (frecuencia no conocida).

Sección 4.9

Se ha notificado hipoglucemia.

Prospecto

Sección 3- Si toma más levometadona de la que debe
Puede provocar un **nivel bajo de azúcar en sangre**

Sección 4- Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida: nivel bajo de azúcar en sangre

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 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15 Marzo 2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14 Mayo 2020