

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 la metadona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Toxicidad de los opioides en bebés expuestos a través de la leche materna

Las publicaciones contienen casos de efectos adversos graves observados en bebés expuestos a la metadona a través de la leche materna. El número total de casos notificados de toxicidad y específicamente de muertes en lactantes sigue siendo extremadamente bajo, y establecer la causalidad supone un enorme desafío, debido a una serie de otros factores de confusión o de predisposición. Los casos presentados se consideran insuficientes para apoyar cualquier actualización de la información del producto a este respecto. Sin embargo, la recomendación sobre la minimización de riesgos para madres relacionado con la vigilancia de aparición de efectos adversos en lactantes no se suele incluir en la información del producto, solo algunos productos destacan la necesidad de vigilar si se produce sedación. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, se considera prudente actualizar la información del producto sobre su uso durante la lactancia, para ofrecer a las madres lactantes una orientación coherente sobre la necesidad de una estrecha vigilancia al dar el pecho a sus bebés.

Interacción con fármacos serotoninérgicos

También se ha observado un aumento de la bibliografía publicada que describe el síndrome de la serotonina en consumidores de metadona, y el papel de la metadona en estos casos no puede descartarse. Además, los opioides sintéticos de piperidina como la metadona son inhibidores leves de la recaptación de serotonina, lo que podría conducir a un aumento de los niveles de serotonina. Según estos datos, se aconseja una actualización del apartado 4.5 del Resumen de las Características del Producto o SmPC (y el correspondiente apartado del Prospecto o PL).

Insuficiencia suprarrenal

En la bibliografía médica se ha recogido un número de mecanismos posibles para la aparición de insuficiencia suprarrenal provocada por la metadona para corroborar que la administración de opioides puede interactuar con las vías hipotálamo-hipófisis y estar asociada con una disminución de la respuesta glucocorticoide a la activación repentina del eje HHS. La liberación de cortisol mediante la ACTN fue significativamente menor en los consumidores crónicos de metadona, lo que sugiere que el consumo crónico de opiáceos puede agotar el sistema ACTN/betaendorfinas, y producir insuficiencia suprarrenal secundaria. Se recomienda actualizar el apartado 4.4 de todas las SmPC y las actualizaciones correspondientes del prospecto con una advertencia sobre la posibilidad de que los analgésicos opioides provoquen insuficiencia suprarrenal reversible que requiera supervisión y tratamiento de reposición con glucocorticosteroides.

Disminución de las hormonas sexuales

Los datos sugieren que la mayoría de los opioides, cuando se consumen durante un largo periodo, son capaces de provocar hipogonadismo con o sin síntomas de disfunción sexual. Las manifestaciones habituales son, entre otras, libido baja, disfunción eréctil y amenorrea, y están recogidas en el apartado 4.8 de la mayoría de SmPC revisados. El posible mecanismo de acción, los TP ya enumerados y las publicaciones bibliográficas relevantes ofrecen una justificación suficiente para recomendar una actualización del apartado 4.4 del SmPC de productos con metadona y las correspondientes actualizaciones del prospecto.

Hipoglucemia

Durante el intervalo de elaboración del dictamen salieron a la luz una serie de publicaciones en las que se reseñaban casos graves de hipoglucemia en el contexto de una sobredosis de metadona o de aumento escalonado de la dosis, algunos de los cuales mostraban una fuerte asociación entre la exposición a la metadona y la hipoglucemia. Es evidente una clara curva dosis-respuesta, y no se han observado efectos similares en otros opiáceos. Por tanto, se recomienda actualizar los apartados 4.4, 4.8 y 4.9 de todas las SmPC y las actualizaciones correspondientes del prospecto con el TP de la hipoglucemia.

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 la metadona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) metadona 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 metadona 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 medicamentos
autorizados por el procedimiento nacional**

Se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de los medicamentos que contengan la sustancia activa metadona y que se absorben sistemáticamente (el texto nuevo está **subrayado y en negrita**, el texto eliminado está tachado):

1. Toxicidad de los opioides en bebés expuestos a través de la leche materna

Resumen de las Características del Producto

Apartado 4.6 Lactancia

La metadona se excreta en la leche materna en bajos niveles. La decisión de recomendar la lactancia debería tener en cuenta la recomendación de un especialista sanitario y se debería analizar si la mujer está tomando una dosis estable de mantenimiento de metadona, así como cualquier consumo continuado de sustancias ilícitas. Si se está considerando dar el pecho, la dosis de metadona debería ser lo más baja posible. El médico prescriptor debe recomendar a las madres lactantes que vigilen al bebé para detectar sedación y dificultades respiratorias y que acudan al médico inmediatamente si esto ocurre. Aunque la cantidad de metadona excretada en la leche materna no es suficiente para eliminar completamente los síntomas de abstinencia en los bebés lactantes, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal. Si es necesario abandonar la lactancia, debería hacerse de forma gradual, ya que un destete brusco podría aumentar los síntomas de abstinencia en el lactante.

Prospecto:

Apartado 2

Embarazo y lactancia

Hable con su médico si está dando el pecho o pensando en hacerlo mientras está tomando metadona, ya que podría afectar a su bebé. Vigile a su bebé por si aparecen signos y síntomas anormales, como una mayor somnolencia (más de lo normal), dificultades para respirar o flojera. Acuda inmediatamente al médico si observa cualquiera de estos síntomas.

2. Insuficiencia suprarrenal

Resumen de las Características del Producto

Apartado 4.4

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible que requiera supervisión y tratamiento de reposición con glucocorticosteroides. Algunos de los síntomas de la

insuficiencia suprarrenal son: náuseas, vómitos, pérdida del apetito, cansancio, debilidad, mareo o hipotensión arterial.

Prospecto

Apartado 2 Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico si presenta alguno de los siguientes síntomas mientras está tomando X:

- **Debilidad, cansancio, falta de apetito, náuseas, vómitos o hipotensión arterial.** Esto puede ser un síntoma de que las glándulas suprarrenales están produciendo una cantidad muy baja de la hormona cortisol, por lo que puede tener que tomar un suplemento hormonal.

3. Reducción de las hormonas sexuales

Resumen de las Características del Producto

Apartado 4.4

Disminución de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina

El consumo a largo plazo de analgésicos opioides puede asociarse con una disminución de los niveles de las hormonas sexuales y un aumento de la prolactina. Los síntomas son, entre otros, una disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Prospecto

Apartado 2 Advertencias y precauciones

El consumo a largo plazo puede causar una disminución de los niveles de hormonas sexuales y un aumento de la hormona prolactina. Consulte a su médico si presenta síntomas como disminución de la libido, impotencia o ausencia de menstruación (amenorrea).

4. Interacción con fármacos serotoninérgicos

Resumen de las Características del Producto

Apartado 4.5

Fármacos serotoninérgicos:

El síndrome serotoninérgico puede producirse con la administración simultánea de metadona con petidina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y fármacos con serotonina como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos (ADT). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden ser cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Prospecto

Apartado 2 – Metadona y otros medicamentos

El riesgo de efectos secundarios aumenta si se consume metadona simultáneamente con antidepresivos (como citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina). Consulte a su médico si presenta síntomas como:

- **cambios en el estado mental (como inquietud, alucinaciones, coma)**
- **pulso rápido, tensión arterial inestable, fiebre**
- **exaltación de los reflejos, descoordinación, rigidez muscular**
- **síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea)**

5. Hipoglucemia

Resumen de las Características del Producto

Apartado 4.4

Hipoglucemia

Se ha observado hipoglucemia en el contexto de sobredosis de metadona o aumento escalonado de la dosis. Se recomienda una supervisión regular del azúcar en sangre durante el aumento escalonado de la dosis (ver apartado 4.8 y apartado 4.9)

Apartado 4.8

Metabolismo y trastornos de la alimentación SOC

Hipoglucemia (frecuencia desconocida).

Apartado 4.9

Se han notificado casos de hipoglucemia.

Prospecto

Apartado 3 - Si toma más X de lo que debería

*Puede producirse un **nivel bajo de azúcar en sangre***

Apartado 4 - Posibles efectos secundarios

Frecuencia desconocida: 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 de 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	05/03/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14/05/2020