

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations 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:

Risque de toxicité des opioïdes chez les nourrissons exposés par le lait maternel

Sur la base de la recommandation du PRAC publiée en mars 2019, il a été demandé aux innovateurs pharmaceutiques de la lévométhadone et de la méthadone de fournir une analyse critique concernant le risque d'exposition des nourrissons par le lait maternel. Les trois cas liés à la lévométhadone ne fournissent pas suffisamment de preuves d'effets indésirables chez les nourrissons exposés par le lait maternel à la lévométhadone produite par les compagnies pharmaceutiques. En revanche, les preuves proviennent de cas publiés dans la littérature faisant référence à la méthadone.

Cela étant, comme le souligne l'évaluation parallèle pour PSUSA/00002004/201905, les données publiées contiennent des cas d'effets indésirables graves signalés chez des nourrissons exposés à la méthadone par le lait maternel. Le nombre total de cas de toxicité signalés, et plus particulièrement de décès chez les nourrissons allaités, reste extrêmement faible et il est extrêmement difficile d'établir un lien de causalité en raison d'un certain nombre d'autres facteurs de confusion ou de prédisposition. Les cas présentés sont jugés insuffisants pour étayer toute mise à jour de l'IP à cet égard. Néanmoins, les conseils visant à limiter les risques pour les mères en ce qui concerne la surveillance des effets indésirables chez les nourrissons allaités ne sont pas systématiquement présents dans l'IP, seuls certains produits mettant en évidence la nécessité de surveiller la sédation. Malgré les limites des données disponibles, il est jugé prudent de mettre à jour les informations sur le produit de la méthadone (un mélange racémique de lévométhadone et de dextrométhadone) sur son utilisation pendant l'allaitement.

Comme il a été démontré que la lévométhadone peut également passer dans le lait maternel, une modification des informations sur le produit relative à la lévométhadone est également recommandée.

Interaction avec les médicaments sérotoninergiques

Pendant la période couverte par le PSUR, la FDA a publié une annonce de sécurité concernant le syndrome sérotoninergique pour toute la classe des analgésiques opioïdes contre la douleur. Un certain nombre de TAMM ont mis à jour leur IP sur la base de la communication de la FDA. Des cas de surdose de méthadone et de syndrome sérotoninergique ont été identifiés dans l'EVDAS, tous déclarant l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments concomitants, tels que des ISRS, des IRSN, des ATC ou des substances illicites. On a également constaté une augmentation de la littérature publiée décrivant le syndrome sérotoninergique chez les consommateurs de méthadone, et le rôle de la méthadone dans ces cas ne peut être exclu. De plus, les opioïdes synthétiques de type pipéridine (comme la méthadone) sont de faibles inhibiteurs de la recapture de la sérotonine qui pourraient entraîner une augmentation du taux de sérotonine. Sur la base de ces données, le PRAC a convenu que, comme la méthadone est un mélange racémique de lévométhadone et de dextrométhadone, il est également recommandé de mettre à jour la rubrique 4.5 du RCP de la lévométhadone et la notice destinée aux patients.

Insuffisance surrénale

Pendant la période couverte par le PSUR, la FDA a publié une annonce de sécurité concernant l'insuffisance surrénale pour toute la classe des analgésiques opioïdes. Un certain nombre de TAMM de la méthadone ont mis à jour leur IP sur la base de la communication de la FDA. La majorité des RCP comportent une mise en garde sur le risque d'aggravation de l'insuffisance surrénale chez les patients présentant une insuffisance corticosurrénale préexistante. Dans l'EVDAS, il y a 8 cas (2 spontanés et

6 tirés de la littérature) qui mettent en évidence une insuffisance surrénale associée à l'utilisation de la méthadone.

Les preuves tirées des rapports de sécurité des cas individuels et de la littérature publiée sont limitées, mais un certain nombre de mécanismes plausibles d'insuffisance surrénale induite par la méthadone ont été publiés dans la littérature médicale pour soutenir le fait que l'administration d'opioïdes peut interagir avec les voies hypothalamohypophysaires et être associée à une diminution de la réponse glucocorticoïde à l'activation aiguë de l'axe HHS. La libération de cortisol médiée par l'ACTH était significativement plus faible chez les consommateurs chroniques de méthadone, ce qui suggère que la consommation chronique d'opiacés peut épuiser le système ACTH/bêta-endorphine, produisant ainsi un hypofonctionnement surrénalien secondaire; 5 patients dépendants traités à la méthadone ont montré une diminution de la libération de cortisol après celle de l'ACTH. Comme pour la morphine, et en raison de la gravité du risque potentiel, le PRAC a convenu que, comme la méthadone est un mélange racémique de lévométhadone et de dextrométhadone, il est recommandé de mettre à jour la rubrique 4.4 du RCP de la lévométhadone (et la notice destinée aux patients), afin d'introduire un avertissement selon lequel les analgésiques opioïdes peuvent provoquer une insuffisance surrénale réversible nécessitant une surveillance et une thérapie de remplacement des glucocorticoïdes.

Diminution des hormones sexuelles

Pendant la période couverte par le PSUR, la FDA a publié une annonce de sécurité concernant la diminution des hormones sexuelles pour toute la classe des analgésiques opioïdes. Un certain nombre de TAMM ont mis à jour leur IP sur la base de la communication de la FDA. Les opioïdes, tant endogènes qu'exogènes, peuvent se fixer aux récepteurs opioïdes principalement dans l'hypothalamus, et potentiellement aussi dans l'hypophyse et les gonades, pour moduler la fonction gonadique. Les données suggèrent que la plupart des opioïdes, lorsqu'ils sont utilisés à long terme, sont capables d'induire un hypogonadisme avec ou sans symptômes de dysfonctionnement sexuel. Les données provenant de déclarations spontanées sont plus difficiles à interpréter étant donné la nature de la déclaration et les facteurs de confusion attendus. Les manifestations courantes comprennent une baisse de la libido, un dysfonctionnement érectile et une aménorrhée qui sont énumérés dans la rubrique 4.8 de la plupart des RCP examinés. Le mécanisme d'action plausible, les termes préférés déjà répertoriés et les publications pertinentes, fournissent une justification suffisante pour recommander une mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP des produits contenant de la méthadone. Ces mises à jour sont donc également recommandées par le PRAC pour la lévométhadone.

Hypoglycémie

Un certain nombre d'articles scientifiques ont été publiés au cours de la période de référence examinée, mettant en évidence des cas graves d'hypoglycémie dans le contexte d'une surdose de méthadone ou d'une augmentation de la dose, certains montrant une forte association entre l'exposition à la méthadone et la réduction de la glycémie, et un taux d'hypoglycémie sensiblement accru. L'effet semble être comparable pour l'administration intraveineuse et orale de la méthadone. Une courbe dose-réponse claire est évidente et des effets similaires n'ont pas été observés pour d'autres opioïdes, ce qui suggère que cet effet pourrait être spécifique à la méthadone. La demi-vie relativement longue de la méthadone par rapport aux autres opioïdes pourrait suggérer un mécanisme lié à son effet constant sur l'axe HHS, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires. Étant donné le grand nombre de publications pendant l'intervalle de déclaration, qui mettent toutes en évidence des cas graves d'hypoglycémie dans le contexte d'un surdosage de méthadone ou d'une augmentation de la dose, il est recommandé de mettre à jour les rubriques 4.4, 4.8 et 4.9 du RCP (et les mises à jour correspondantes

de la notice destinée au patient) avec le terme préféré, hypoglycémie. Ces mises à jour sont donc également recommandées par le PRAC pour la lévométhadone.

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 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 autorisations 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 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 États 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~~)>

1. Risque de toxicité des opioïdes chez les nourrissons exposés par le lait maternel

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.6 Allaitement

Des petites quantités de lévométhadone sont excrétées dans le lait maternel.

En ce qui concerne la lévométhadone, la décision de recommander l'allaitement doit tenir compte de l'avis d'un spécialiste. Il convient de prendre en considération si la femme reçoit une dose d'entretien stable de lévométhadone et si elle continue à consommer des substances illicites. Si l'allaitement est envisagé, la dose de lévométhadone doit être aussi faible que possible. Les prescripteurs doivent conseiller aux femmes qui allaitent de surveiller le nourrisson afin de déceler tout signe de sédation et de difficultés respiratoires et de contacter immédiatement un service d'aide médicale urgente si cela venait à se produire. Bien que la quantité de lévométhadone excrétée dans le lait maternel ne soit pas suffisante pour éviter complètement les symptômes de sevrage chez les nourrissons allaités, elle peut atténuer la gravité du syndrome de sevrage néonatale. S'il est nécessaire d'interrompre l'allaitement, cela doit être fait progressivement, car un sevrage brutal pourrait augmenter les symptômes de sevrage chez le nourrisson.

Notice:

Partie 2

Grossesse et allaitement

Consultez votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter pendant que vous prenez de la lévométhadone, car cela pourrait affecter votre enfant. Surveillez votre enfant pour détecter des signes et des symptômes anormaux tels qu'une somnolence accrue (plus importante que d'habitude), des difficultés respiratoires ou une diminution du tonus musculaire. Consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un de ces symptômes.

2. Insuffisance surrénalienne

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

Insuffisance surrénale

Les analgésiques opioïdes peuvent provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïdes. Les symptômes d'insuffisance surrénalienne peuvent inclure des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, de la fatigue, une faiblesse, des vertiges ou une hypotension artérielle.

Notice

Rubrique 2 Avertissements et mises en garde

Informez votre médecin ou pharmacien si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant la prise de X:

- Faiblesse, fatigue, manque d'appétit, nausées, vomissements ou pression artérielle basse. Ces symptômes peuvent indiquer une production insuffisante de l'hormone cortisol par les surrénales, et vous pourriez avoir besoin de prendre une supplémentation hormonale.

3. Diminution des hormones sexuelles

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

Diminution des hormones sexuelles et augmentation de la prolactine

L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à une augmentation de la prolactine. Les symptômes incluent une diminution de la libido, une impuissance ou une aménorrhée.

Notice

Rubrique 2 Avertissements et mises en garde

L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes peut entraîner une diminution des niveaux d'hormones sexuelles et une augmentation des niveaux de l'hormone prolactine. Contactez votre médecin si vous présentez des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une impuissance ou l'absence de menstruations (aménorrhée).

4. Interaction avec les médicaments sérotoninergiques

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.5

Médicaments sérotoninergiques:

Le syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'administration concomitante de méthadone (mélange racémique de lévométhadone et de dextrométhadone) avec de la péthidine, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) et des agents sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques (ATC). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

Notice

Rubrique 2 – Autres médicaments et lévométhadone

Le risque d'effets secondaires augmente si vous utilisez la lévométhadone en même temps que des antidépresseurs (tels que le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la venlafaxine, l'amitriptyline, la clomipramine, l'imipramine, la nortriptyline).

Contactez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants:

- **Changements de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma)**
- **Battements rapides du cœur, tension artérielle instable, de la fièvre**
- **Une exagération des réflexes, des troubles de la coordination, une raideur musculaire**
- **Des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhées)**

5. Hypoglycémie

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

Hypoglycémie

Une hypoglycémie a été observée dans le contexte d'un surdosage de méthadone (mélange racémique de lévométhadone et de dextrométhadone) ou d'une augmentation de la dose. Une surveillance régulière de la glycémie est recommandée lors de l'augmentation de la dose (voir rubriques 4.8 et 4.9)

Rubrique 4.8

Troubles du métabolisme et de la nutrition SOC

Hypoglycémie (fréquence indéterminée).

Rubrique 4.9

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés.

Notice

Rubrique 3 - Si vous prenez plus de lévométhadone que vous ne devriez cela peut entraîner une **hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang)**

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels?

Fréquence indéterminée: hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang)

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 de janvier 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	15 mars 2020
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):	14 mai 2020