

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 méthadone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Toxicité des opioïdes chez les nourrissons exposés par le lait maternel

Les publications dans la littérature contiennent des cas d'événements indésirables graves signalés chez des nourrissons exposés à la méthadone par le lait maternel. Le nombre global de cas de toxicité signalés et, plus particulièrement, de décès chez les nourrissons allaités reste extrêmement faible et il est considérablement difficile d'établir un lien de causalité en raison d'un certain nombre d'autres facteurs confondants ou de prédispositions. Les cas présentés sont jugés insuffisants pour justifier une mise à jour des informations sur le produit à cet égard. Néanmoins, les conseils de minimisation des risques pour les mères concernant la surveillance des événements indésirables chez les nourrissons allaités ne sont pas systématiquement présents dans les informations sur les produits, seuls certains produits soulignent la nécessité de surveiller la sédation. Malgré les limitations des données disponibles, il est considéré comme prudent de mettre à jour les informations sur l'utilisation du produit pendant l'allaitement afin de fournir aux mères qui allaitent des conseils cohérents sur la nécessité d'une surveillance étroite pendant l'allaitement.

Interaction avec des médicaments sérotoninergiques

On a également constaté une augmentation du nombre de publications dans la littérature décrivant un 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, des mises à jour de la section 4.5 du RCP (et de la section correspondante de la notice) sont suggérées.

Insuffisance Surrénalienne

Un certain nombre de mécanismes plausibles d'insuffisance surrénale induite par la méthadone ont été publiés dans la littérature médicale afin de montrer que l'administration d'opioïdes peut interagir avec les voies hypothalamo-hypophysaires et être associée à une diminution de la réponse glucocorticoïde à l'activation aiguë de l'axe HHS. La libération de cortisol par l'ACTH était significativement plus faible chez les utilisateurs chroniques de méthadone, ce qui suggère que l'utilisation chronique d'opiacés peut épuiser le système ACTH/bêta-endorphine, produisant ainsi une insuffisance surrénalienne secondaire. Il est recommandé de mettre à jour la section 4.4 de tous les RCP et les sections correspondantes de la notice en indiquant que les analgésiques opioïdes peuvent provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et une corticothérapie.

Diminution des hormones sexuelles

Les données suggèrent que la plupart des opioïdes, quand ils sont utilisés à long terme, sont capables d'induire un hypogonadisme avec ou sans symptômes de dysfonctionnement sexuel. Les manifestations habituelles sont notamment une baisse de la libido, un dysfonctionnement érectile et une aménorrhée, qui sont mentionnés dans la section 4.8 de la plupart des RCP examinés. Le mécanisme d'action plausible, les PT déjà répertoriés et les publications pertinentes fournissent une justification suffisante pour recommander une mise à jour de la section 4.4 des RCP des produits contenant de la méthadone et des mises à jour correspondantes de la notice.

Hypoglycémie

Plusieurs articles ont été publiés pendant la période de référence mettant en évidence des cas graves d'hypoglycémie dans un contexte de surdosage en méthadone ou d'une augmentation de la dose, dont certains montrent une forte association entre l'exposition à la méthadone et l'hypoglycémie. Une courbe dose-réponse claire est évidente et des effets similaires n'ont pas été observés pour d'autres opioïdes. Il est donc recommandé de mettre à jour les sections 4.4, 4.8 et 4.9 du RCP et d'apporter les mises à jour correspondantes sur la notice avec le PT hypoglycémie.

Le CMDh est d'accord avec 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 concernant la méthadone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la méthadone reste inchangé, sous réserve des modifications proposées sur les informations du produit.

Le CMDh considère que les autorisations de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette évaluation de PSUR devraient être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la méthadone sont actuellement autorisés dans l'UE ou font l'objet de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que les Etats Membres concernés et les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent dûment en considération cette position du CMDh.

Annexe II

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

Il est recommandé d'apporter les modifications suivantes à l'information sur les médicaments contenant la substance active méthadone qui sont absorbés par voie systémique (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~) :

1. Toxicité des opioïdes chez les nourrissons exposés par le lait maternel

Résumé des caractéristiques du produit

Section 4.6 Allaitement

De petites quantités de méthadone sont excrétées dans le lait maternel. 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 méthadone et si elle continue de consommer des substances illicites. Si l'allaitement est envisagé, la dose de méthadone 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 dépression respiratoire et de contacter immédiatement un service d'aide médicale urgente si cela se produit. Bien que la quantité de méthadone excrétée dans le lait maternel ne soit pas suffisante pour éviter complètement les symptômes de sevrage chez les nourrissons allaités, cela 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:

Section 2

Grossesse et allaitement

Consultez votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter pendant que vous prenez de la méthadone car cela pourrait affecter votre enfant. Surveillez votre enfant afin de 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 constatez l'un de ces symptômes.

2. Insuffisance surrénalienne

Résumé des caractéristiques du produit

Section 4.4

Insuffisance surrénalienne

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

Notice

Section 2 Avertissements et précautions

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez de la METHADONE AP-HP 1 mg, gélule:

- **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

Section 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 peuvent inclure une diminution de la libido, une impuissance ou une aménorrhée.

Notice

Section 2 Avertissements et précautions

Une utilisation à long terme 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 une absence de menstruation (aménorrhée).

4. Interaction avec des médicaments sérotoninergiques

Résumé des caractéristiques du produit

Section 4.5

Médicaments sérotoninergiques

Le syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'administration concomitante de méthadone 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 norépinéphrine (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques (ATC). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des changements de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

Notice

Section 2 – Autres médicaments et méthadone

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

Contactez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- des changements d'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma)
- battements rapides du cœur, une 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

Section 4.4

Hypoglycémie

Une hypoglycémie a été observée dans un contexte de surdosage en méthadone 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).

Section 4.8

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie (fréquence indéterminée)

Section 4.9

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés.

Notice

Section 3 - *Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû*

Cela peut entraîner une **hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang)**

Section 4 - Effets indésirables possibles

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