

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione>
<delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per levometadone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel quadro della procedura PSUSA parallela e in linea con i recenti aggiornamenti delle informazioni sul prodotto di altri oppioidi, sono state richieste alcune variazioni al riassunto delle caratteristiche del prodotto del metadone. Poiché il metadone è una miscela racemica di levometadone e destrometadone, si ritiene giustificato implementare le variazioni anche al levometadone.

Alla luce dei dati disponibili sull'abuso e la dipendenza da farmaci (disturbo da uso di oppioidi) derivanti dalla letteratura e da recenti valutazioni di PSUSA di altri oppioidi, il PRAC ritiene che l'avvertenza già in essere sulla dipendenza da farmaci e il loro potenziale abuso debba essere ulteriormente rafforzata. La dipendenza non è riportata in modo uniforme nel paragrafo 4.8 dei vari riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali nazionali. La dipendenza deve essere riportata al paragrafo 4.8 nella classificazione per sistemi e organi "Disturbi psichiatrici" di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto. La frequenza della dipendenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili. Di conseguenza, dove non è attualmente riportata la frequenza, la dipendenza deve essere aggiunta con una frequenza "non nota".

Alla luce dei dati disponibili sull'ingestione accidentale nella popolazione pediatrica, il PRAC ritiene inoltre che siano giustificate modifiche al foglio illustrativo per evidenziare le potenziali conseguenze gravi dell'ingestione accidentale e l'importanza di una conservazione appropriata.

Inoltre, sulla base di dati derivanti da segnalazioni di casi post-immissione in commercio e dalla letteratura, e tenendo conto delle implicazioni esistenti nelle altre informazioni sul prodotto, il PRAC ritiene che siano giustificati aggiornamenti al paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per indicare le interazioni con gabapentinoidi e cannabinoidi, con i relativi aggiornamenti del foglio illustrativo.

Alla luce dei dati disponibili sulla leucoencefalopatia tossica, nel contesto del sovradosaggio di metadone derivante dalla letteratura, il PRAC ritiene che siano giustificati aggiornamenti al paragrafo 4.9 per indicare la leucoencefalopatia tossica come sintomo di sovradosaggio acuto.

Il PRAC ritiene inoltre che, visti i dati disponibili sul rischio di apnea centrale nel sonno (*central sleep apnoea, CSA*) derivanti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, e visto il plausibile meccanismo d'azione, una relazione causale tra levometadone e apnea centrale nel sonno sia una possibilità ragionevole e considera che siano giustificati aggiornamenti ai paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, con aggiornamenti corrispondenti del foglio illustrativo.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su levometadone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> levometadone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti levometadone fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

<Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.2 (nei casi in cui il levometadone ha un'indicazione autorizzata per il trattamento del dolore)

Modo di somministrazione

...

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che includa la durata e gli obiettivi del trattamento, in conformità con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, devono avvenire frequenti contatti tra il medico e il paziente per valutare la necessità di proseguire il trattamento, prendere in considerazione la sua interruzione o adeguare la posologia, se necessario. Quando un paziente non necessita più della terapia con levometadone, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.4). In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia sviluppata una tolleranza o che la malattia pre-esistente sia progredita (vedere paragrafo 4.4).

Paragrafo 4.4 (tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio, se non diversamente indicato)

Dipendenza/Tolleranza **Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)**

Il levometadone è un analgesico **oppioido** ~~narcotico~~ e crea una forte dipendenza. Ha una lunga emivita e può quindi accumularsi. Una singola dose in grado di alleviare i sintomi può, se ripetuta su base giornaliera, portare ad accumulo e, potenzialmente, al decesso.

~~Possano verificarsi tolleranza e dipendenza come con la morfina.~~

Come con altri oppioidi, in seguito a somministrazione ripetuta di levometadone possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

(I due paragrafi seguenti sono applicabili ai casi in cui il levometadone ha un'indicazione autorizzata per il trattamento del dolore)

Quando usato per il trattamento del dolore, l'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare a disturbo da uso di oppioidi (Opioid Use Disorder, OUD). Una dose superiore e una durata maggiore del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare un OUD.

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto] e durante tale trattamento devono essere concordati con il paziente gli obiettivi del trattamento e un piano di interruzione (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve anche essere informato dei rischi e dei segni di OUD. Ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di segni relativi a OUD.

L'abuso o l'uso inappropriato intenzionale di [nome del prodotto] può causare un sovradosaggio e/o il decesso.

Il rischio di sviluppare il disturbo da uso di oppioidi è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

I pazienti dovranno essere monitorati per segni di craving: ricerca compulsiva del farmaco (ad es. richieste troppo anticipate di nuove somministrazioni). Il monitoraggio include il riesame di oppioidi e farmaci psicoattivi concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un consulto con uno specialista in dipendenze.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna considerare la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta la seguente interazione:

L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.

Cannabidiolo

La somministrazione concomitante di cannabidiolo può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metadone.

Paragrafo 4.8

Classificazione per sistemi e organi "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche":

Sindrome di apnea centrale nel sonno (con categoria di frequenza Non nota).

Classificazione per sistemi e organi "Disturbi psichiatrici":

Dipendenza (con categoria di frequenza Non nota a meno che non sia già indicata un'altra frequenza).

Paragrafo 4.9

In caso di sovradosaggio di metadone è stata osservata leucoencefalopatia tossica.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

~~Deve essere a conoscenza del fatto che l'uso prolungato di levometadone può causare tolleranza al farmaco e dipendenza sia fisica che psicologica al levometadone. In caso di dubbi si rivolga al medico prima che le sia dato questo medicinale~~

Tolleranza e dipendenza

Questo medicinale contiene levometadone, che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può far sì che il farmaco diventi meno efficace (si diventa abituati, fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può anche causare dipendenza e abuso, che possono portare a un sovradosaggio potenzialmente letale. (La frase seguente si applica ai casi in cui il levometadone ha un'indicazione autorizzata per il trattamento del dolore) Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più alta e una più lunga durata di impiego.

La dipendenza può fare sì che lei perda il controllo di quanto medicinale deve prendere o di quanto spesso lo deve prendere. (La frase seguente si applica ai casi in cui il levometadone ha un'indicazione autorizzata per il trattamento del dolore) Quando il medicinale è usato per il trattamento del dolore, potrebbe sentire che deve continuare a prenderlo anche quando non l'aiuta ad alleviare il dolore

Il rischio di diventare dipendente varia da una persona all'altra. Potrebbe presentare un rischio maggiore di diventare dipendente da {nome del prodotto} se:

- Lei o qualcuno della sua famiglia ha mai abusato o ha avuto una dipendenza da alcol, medicinali con obbligo di prescrizione o droghe illegali ("dipendenza").

- Fuma.

- Ha mai avuto problemi di umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in cura da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Se nota uno qualsiasi di questi segni mentre prende {nome del prodotto}, potrebbe essere un segno che ne è diventato dipendente.

- Deve prendere il medicinale per più tempo di quanto consigliato dal medico

- Deve prendere una dose superiore a quella raccomandata**
- Sta usando il medicinale per motivi diversi da quelli per cui era stato prescritto, ad esempio per "restare calmo" o "aiutarla a dormire"**
- Ha fatto tentativi ripetuti e non riusciti di interrompere o controllare l'uso del medicinale**
- Quando smette di prendere il medicinale si sente male e si sente meglio quando riprende il medicinale ("effetti di astinenza")**

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico e discuta della migliore modalità di trattamento per lei, incluso quando è appropriato interromperlo e come interromperlo in sicurezza (vedere paragrafo 3 Se interrompe il trattamento con {nome del prodotto}).

Cosa deve sapere prima di prendere [prodotto]

Avvertenze e precauzioni

Disturbi della respirazione correlati al sonno

[Nome del prodotto] può causare disturbi della respirazione correlati al sonno come l'apnea nel sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risvegli notturni dovuti a respiro affannoso, difficoltà nel mantenere il sonno o eccessiva sonnolenza durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, si rivolga al medico, che potrebbe considerare una riduzione della dose.

Altri medicinali e [nome del prodotto]

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

.....

Cannabidiolo (un medicinale usato per trattare le convulsioni)

Gabapentin e pregabalin (medicinali usati per trattare l'epilessia, il dolore neuropatico o l'ansia) possono aumentare il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria (respirazione difficoltosa) e possono essere potenzialmente letali.

Paragrafo 3. Come prendere [nome del prodotto]

<Prenda> <Usi> questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico <o del farmacista>. Se ha dubbi consulti <il medico> <o> <il farmacista>.

(La frase seguente si applica ai casi in cui il levometadone ha un'indicazione autorizzata per il trattamento del dolore)

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei di cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di {nome del prodotto}, di quando e per quanto tempo deve prenderlo, quando rivolgersi al medico e quando deve interromperlo (vedere anche Se interrompe il trattamento con {nome del prodotto}).

...

Se prende più di quanto deve

Se prende troppo levometadone potrebbe manifestare i seguenti effetti:

...

...

- Un disturbo del cervello (noto come leucoencefalopatia tossica)

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota: (a meno che non sia già indicata un'altra frequenza)

Può diventare dipendente da (nome del prodotto) (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni)

Apnea nel sonno (pause della respirazione durante il sonno)

Paragrafo 5. Come conservare [nome del prodotto]

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. **Conservi questo medicinale in un luogo sicuro, a cui non abbiano accesso altre persone. Può causare gravi danni ed essere letale per le persone a cui non è stato prescritto.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 marzo 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 maggio 2023