

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini 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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per levometadone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili sulla disfunzione dello sfintere di Oddi come classe di effetti degli oppioidi, il PRAC ritiene che una relazione causale tra levometadone e la disfunzione dello sfintere di Oddi sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti levometadone debbano essere modificate di conseguenza.

Sulla base dei dati disponibili nella letteratura scientifica sull'iperalgia, il PRAC ritiene che una relazione causale tra levometadone e l'iperalgia sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti levometadone riguardanti il trattamento del dolore debbano essere modificate di conseguenza.

Sulla base dei dati disponibili sull'analisi di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da madri con dipendenza da oppioidi, derivati dalla letteratura scientifica e da studi osservazionali con il metadone, il PRAC ritiene che una relazione causale tra levometadone e malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da madri con dipendenza da oppioidi sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti levometadone debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale 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~~)

Disfunzione dello sfintere di Oddi e patologie epatobiliari

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Il testo esistente riguardante l'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente testo (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~) in base a quanto appropriato.

Patologie epatobiliari

Levometadone può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi aumentando il rischio di sintomi a carico del tratto biliare e pancreatite. Pertanto levometadone deve essere somministrato con cautela in pazienti con pancreatite e malattie del tratto biliare.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classe sistemica Patologie epatobiliari con una frequenza non nota:

disfunzione dello sfintere di Oddi

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classe sistemica Patologie gastrointestinali con una frequenza non nota:

pancreatite acuta

Foglio illustrativo:

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o> <all'infermiere> se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi mentre <assume> <usa> [Nome del prodotto]

Si rivolga al medico se manifesta un grave dolore all'addome superiore eventualmente radiante alla schiena, nausea, vomito o febbre, poiché questi potrebbero essere sintomi associati all'infiammazione del pancreas (pancreatite) o del tratto biliare.

- Paragrafo 4.

Altri possibili effetti indesiderati:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Sintomi associati all'infiammazione del pancreas (pancreatite) e del tratto biliare (una complicazione che riguarda una valvola intestinale detta disfunzione dello sfintere di Oddi), ad es. grave dolore all'addome superiore eventualmente radiante alla schiena, nausea, vomito o febbre.

Iperalgesia

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Se un testo simile non è già presente, si raccomandano i seguenti aggiornamenti delle informazioni del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~).

- Paragrafo 4.2

In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia sottostante (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunto il seguente avvertimento:

Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta ad una dose aumentata di levometadone, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicata una riduzione della dose o una revisione del trattamento.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o> <all'infermiere> se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi mentre <assume> <usa> [Nome del prodotto]

Dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgesia) che non risponde ad una dose più alta del medicinale.

Uso in gravidanza

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

Se è presente il testo che indica che non c'è associazione o evidenza sufficiente di una associazione con malformazioni congenite, questo deve essere sostituito con il seguente paragrafo (testo nuovo sottolineato e in grassetto).

Alcuni studi osservazionali hanno riportato malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da donne trattate con metadone per il disturbo da uso di oppioidi durante la gravidanza. Tuttavia, a causa delle limitazioni di studio e a elementi confondenti dovuti a fattori materni, familiari e socio-ambientali associati ai disturbi da uso di oppioidi, non possono essere tratte conclusioni riguardanti il contributo del metadone.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Gravidanza, allattamento e fertilità

Alcuni studi hanno riportato difetti alla nascita o problemi di sviluppo neurologico (problemi di sviluppo nella prima infanzia) nei bambini nati da madri che avevano usato metadone durante la gravidanza per il trattamento della dipendenza da oppioidi. Tuttavia, non è possibile determinare se questo sia causato dall'uso del metadone o da altri fattori quali la salute della madre e altre condizioni sociali e ambientali associate alla dipendenza da oppioidi.

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 2026
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15/03/2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14/05/2026