

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione 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 (PSUR) per il metadone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Tossicità degli oppioidi nei neonati esposti attraverso il latte materno

La letteratura pubblicata contiene casi di eventi avversi gravi segnalati in neonati esposti al metadone attraverso il latte materno. Il numero complessivo di casi segnalati di tossicità e, in particolare, di decessi in neonati allattati al seno, rimane estremamente basso e stabilire la causalità è particolarmente difficile a causa di una serie di altri fattori di confondimento o di predisposizione. I casi presentati sono considerati insufficienti a supportare eventuali aggiornamenti delle informazioni sul prodotto a questo proposito. Tuttavia, i consigli di minimizzazione del rischio per le madri in relazione al monitoraggio degli eventi avversi nei neonati allattati al seno non sono presenti di routine nelle informazioni sul medicinale e solo alcuni prodotti evidenziano la necessità di monitorare eventuali sintomi di sedazione. Nonostante i limiti dei dati disponibili, si ritiene prudente aggiornare le informazioni sul medicinale sull'uso durante l'allattamento per fornire alle madri che allattano al seno una guida coerente sulla necessità di un attento monitoraggio durante l'allattamento.

Interazione con i farmaci serotoninergici

È stato anche riscontrato un aumento della letteratura pubblicata che descrive la sindrome serotoninergica nei consumatori di metadone e il ruolo del metadone non può essere escluso in questi casi. Inoltre, gli oppioidi sintetici della piperidina come il metadone sono deboli inibitori della ricaptazione della serotonina che potrebbero determinare un aumento dei livelli di serotonina. Sulla base di questi dati si suggerisce un aggiornamento del paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) (e la corrispondente sezione del foglio illustrativo).

Insufficienza surrenale

La letteratura medica riporta un certo numero di meccanismi verosimili per l'insufficienza surrenale indotta da metadone a sostegno del fatto che la somministrazione di oppioidi può interagire con le vie ipotalamiche-pituitarie ed essere associata ad una ridotta risposta glucocorticoide all'attivazione acuta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Il rilascio di cortisolo mediato dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH) era significativamente più basso nei consumatori cronici di metadone, il che suggerisce che l'uso cronico di oppiacei può impoverire il sistema ACTH/betaendorfina, producendo così un ipoadrenalismo secondario. Si raccomanda di aggiornare il paragrafo 4.4 di tutti i RCP e i corrispondenti aggiornamenti dei fogli illustrativi con l'avvertenza che gli analgesici oppiacei possono causare un'insufficienza surrenale reversibile che richiede il monitoraggio e la terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

Diminuzione degli ormoni sessuali

I dati suggeriscono che la maggior parte degli oppioidi, se usati a lungo termine, sono in grado di indurre ipogonadismo con o senza sintomi di disfunzione sessuale. Le manifestazioni comuni includono riduzione della libido, disfunzione erettile e amenorrea, che sono riportati al paragrafo 4.8 della maggior parte dei RCP esaminati. Il meccanismo d'azione plausibile, i termini preferiti (PT) già elencati e le pubblicazioni della letteratura pertinente forniscono una motivazione sufficiente per raccomandare un aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP dei prodotti contenenti metadone e i corrispondenti aggiornamenti del foglio illustrativo.

Ipoglicemia

Durante il periodo di riferimento sono apparse diverse pubblicazioni che hanno evidenziato casi gravi di ipoglicemia nel contesto di un sovradosaggio di metadone o di un aumento del dosaggio ed alcune mostrano una forte associazione tra esposizione al metadone e ipoglicemia. Una chiara curva dose-risposta è evidente e non sono stati osservati effetti simili per altri oppiacei. Si raccomanda pertanto di aggiornare i paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9 del RCP e i corrispondenti aggiornamenti del foglio illustrativo con il PT ipoglicemia.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul metadone, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) metadone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è del parere che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica dei PSUR debba essere modificata. Nella misura in cui altri medicinali contenenti metadone fossero attualmente autorizzati nell'Unione Europea (UE) o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri interessati 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 dei medicinali autorizzati a
livello nazionale**

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti il principio attivo metadone che vengono assorbiti in modo sistemico (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo cancellato ~~barrato~~):

1. Tossicità degli oppioidi nei neonati esposti attraverso il latte materno

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.6 Allattamento

Il metadone viene escreto nel latte materno a bassi livelli. La decisione di raccomandare l'allattamento al seno deve tenere conto del parere di uno specialista clinico e si deve considerare se la donna sta assumendo una dose stabile di metadone e se fa un uso continuato di sostanze illecite. Se si considera l'allattamento al seno, la dose di metadone deve essere la più bassa possibile. I prescrittori devono consigliare alle donne che allattano al seno di monitorare il neonato per individuare eventuali sintomi di sedazione e di difficoltà respiratorie e, in tal caso, di rivolgersi immediatamente a un medico. Sebbene la quantità di metadone escreto nel latte materno non sia sufficiente ad eliminare completamente i sintomi dell'astinenza nei neonati allattati al seno, può attenuare la gravità della sindrome da astinenza neonatale. Qualora fosse necessario interrompere l'allattamento al seno, ciò deve avvenire gradualmente, poiché un brusco svezzamento potrebbe aumentare i sintomi dell'astinenza nel neonato.

Foglio illustrativo:

Paragrafo 2

Gravidanza e Allattamento

Parli con il suo medico se sta allattando al seno o se sta pensando di allattare mentre assume il metadone in quanto ciò può nuocere al bambino. Monitori il suo bambino per rilevare segni e sintomi anomali come l'aumento della sonnolenza (più del solito), difficoltà respiratorie o fiacchezza. Consulti immediatamente il suo medico se nota uno di questi sintomi.

2. Insufficienza surrenale

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Insufficienza surrenale

Gli analgesici oppioidi possono causare un'insufficienza surrenale reversibile che richiede un monitoraggio e una terapia sostitutiva dei glucocorticoidi. I sintomi dell'insufficienza surrenale possono includere nausea, vomito, perdita di appetito, stanchezza, debolezza, vertigini o bassa pressione sanguigna.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista qualora manifesti uno dei seguenti sintomi durante l'assunzione di X:

- **Debolezza, stanchezza, mancanza di appetito, nausea, vomito o pressione bassa.** Ciò può essere un sintomo che le ghiandole surrenali producono una quantità troppo bassa dell'ormone cortisolo e potrebbe essere necessario assumere un integratore ormonale.

3. Diminuzione degli ormoni sessuali

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina

L'uso a lungo termine di analgesici oppiacei può essere associato a una diminuzione dei livelli di ormoni sessuali e a un aumento della prolattina. I sintomi includono diminuzione della libido, impotenza o amenorrea.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni

L'uso a lungo termine può causare una diminuzione dei livelli di ormoni sessuali e un aumento dei livelli dell'ormone prolattina. Contatti il medico in presenza di sintomi quali diminuzione della libido, impotenza o assenza di mestruazioni (amenorrea).

4. Interazione con i farmaci serotoninergici

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.5

Farmaci serotoninergici:

La sindrome serotoninergica può verificarsi con la somministrazione concomitante di metadone e petidina, inibitori della monoammina ossidasi (MAO) e agenti serotoninici come l'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), l'inibitore della ricaptazione della serotonina-

noradrenalina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA). I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere cambiamenti dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari, e/o sintomi gastrointestinali.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 – Altri medicinali e metadone

Il rischio di effetti collaterali aumenta se si utilizza il metadone in concomitanza con antidepressivi (come citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina). Contatti il medico in presenza di sintomi quali:

- **cambiamenti dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma)**
- **tachicardia, instabilità della pressione, febbre**
- **riflessi esagerati, compromissione della coordinazione, rigidità muscolare**
- **sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea)**

5. Ipoglicemia

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è stata osservata nel contesto di un sovradosaggio di metadone o di un aumento del dosaggio. Si raccomanda un regolare monitoraggio della glicemia durante l'aumento del dosaggio (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9).

Paragrafo 4.8

SOC Disturbi del metabolismo e della nutrizione **Ipoglicemia (frequenza non nota)**

Paragrafo 4.9

È stata segnalata ipoglicemia.

Foglio illustrativo

Paragrafo 3 - Se prende più X di quanto deve

Può provocare **glicemia bassa**

Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota: glicemia bassa

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 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 marzo 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14 maggio 2020