

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 di farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il principio attivo metadone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla disfunzione dello sfintere di Oddi come effetto di classe degli oppioidi, il PRAC ritiene che una relazione causale tra metadone e disfunzione dello sfintere di Oddi sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metadone devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sull'iperalgia provenienti dalla letteratura scientifica, il PRAC ritiene che una relazione causale tra metadone e iperalgia sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metadone indicati nel trattamento del dolore devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sull'esame delle malformazioni congenite e della compromissione dello sviluppo neurologico nei bambini nati da madri dipendenti da oppioidi, provenienti dalla letteratura scientifica e da studi osservazionali, il PRAC ritiene che una relazione causale tra esposizione al metadone e malformazioni congenite e compromissione dello sviluppo neurologico nei bambini nati da madri dipendenti da oppioidi sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti metadone devono essere aggiornate per riflettere le evidenze disponibili.

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 metadone, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti metadone 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

*La formulazione attuale dell'avvertenza interessata deve essere sostituita con la seguente (**nuovo testo sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~), secondo necessità.*

Patologie epatobiliari

Il metadone può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, aumentando il rischio di sintomi a carico delle vie biliari e di pancreatite. Pertanto, il metadone deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pancreatite e con patologie delle vie biliari.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la SOC Patologie epatobiliari con frequenza non nota:

disfunzione dello sfintere di Oddi

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la SOC Patologie gastrointestinali con 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 sta <assumendo><usando> [nome del prodotto].

Contatti il medico in caso di dolore intenso nella parte superiore dell'addome, eventualmente irradiato alla schiena, nausea, vomito o febbre poiché questi sintomi potrebbero essere associati a un'inflammatione del pancreas (pancreatite) o delle vie biliari.

- 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 delle vie biliari (un problema che interessa una valvola dell'intestino noto come disfunzione dello sfintere di Oddi), ad esempio forte dolore nella parte superiore dell'addome eventualmente irradiato alla schiena, nausea, vomito o febbre.

Iperalgesia

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

*Se una formulazione analoga non è già stata implementata, si raccomandano i seguenti aggiornamenti alle informazioni sul prodotto (nuovo testo **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 patologia sottostante (vedere paragrafo 4.4).

Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

Iperalgesia

Come per altri oppioidi, in caso di controllo del dolore insufficiente nonostante l'aumento della dose di metadone, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicata una riduzione della dose o una rivalutazione 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 sta <assumendo><usando> [nome del prodotto].

Dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgesia) che non risponde a un aumento della dose del medicinale.

Uso in gravidanza

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.6

*Qualsiasi formulazione esistente che indichi l'assenza di un'associazione o prove insufficienti di un'associazione con malformazioni congenite deve essere sostituita con il seguente paragrafo (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**).*

Alcuni studi osservazionali hanno riportato malformazioni congenite e compromissione dello sviluppo neurologico nei bambini nati da donne trattate con metadone per disturbo da uso di oppioidi durante la gravidanza. Tuttavia, a causa dei limiti degli studi e dei fattori confondenti materni, familiari e socio ambientali associati ai disturbi da uso di oppioidi, non è possibile trarre conclusioni riguardo al contributo specifico del metadone.

Foglio illustrativo:

Paragrafo 2

Gravidanza, allattamento e fertilità

Alcuni studi hanno riportato malformazioni congenite o problemi di sviluppo neurologico (problemi legati allo sviluppo nella prima infanzia) nei bambini nati da madri che hanno assunto metadone durante la gravidanza per trattare la dipendenza da oppioidi. Tuttavia, non è possibile stabilire se tali effetti siano causati dall'uso di metadone o da altri fattori, come lo stato di salute della madre e le 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 Marzo 2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio)):	14 Maggio 2026