

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a Levometadona, as conclusões científicas são as seguintes:

### **Toxicidade opióide em bebés expostos através do leite materno**

Com base na recomendação do PRAC publicada em março de 2019, foi solicitado aos titulares de medicamentos inovadores de levometadona e de metadona uma análise crítica sobre o risco em bebés expostos por via do leite materno. Não podem retirar-se evidências suficientes sobre efeitos indesejáveis em bebés expostos a levometadona através do leite materno a partir dos três casos relacionados com a levometadona. Por outro lado, surgem evidências de casos publicados na literatura referentes à metadona.

No entanto, conforme descrito na avaliação paralela do PSUSA/00002004/201905, os dados publicados contêm casos de eventos indesejáveis graves relatados em bebés expostos à metadona através do leite materno. O número total de casos relatados de toxicidade e especificamente de mortalidade em lactentes permanece extremamente baixo e estabelecer a relação de causalidade é extremamente desafiador devido a outros fatores de confundimento ou de pré-disposição. Os casos apresentados são considerados insuficientes para apoiar qualquer atualização no FI nesse sentido. No entanto, conselhos de minimização de risco para as mães em relação à monitorização de eventos indesejáveis em lactentes não estão normalmente presentes no FI, com apenas alguns produtos a destacar a necessidade de monitorizar a sedação. Apesar das limitações dos dados disponíveis, é considerado prudente a atualização do FI da metadona (uma mistura racémica de uma mistura racémica de levometadona e dextrometadona) no uso durante a amamentação.

Como foi demonstrado que a levometadona também pode passar para o leite materno, é também recomendada uma alteração no FI da levometadona.

### **Interação com medicamentos serotoninérgicos**

Durante o período coberto pelo RPS, a FDA publicou um alerta de segurança referente à síndrome da serotonina para toda a classe de medicamentos opióides para a dor. Um número de titulares de AIM atualizou o FI com base no comunicado da FDA. Casos de metadona e síndrome da serotonina foram identificados no EVDAS, todos a reportar medicação concomitante, como ISRS, IRSNs, antidepressivos tricíclicos ou substâncias ilícitas. Foi também observado um aumento da literatura publicada que descreve a síndrome da serotonina em utilizadores de metadona e o papel da metadona nesses casos não pode ser descartado. Além disso, os opióides sintéticos derivados da piperidina (como a metadona) são inibidores fracos da recaptção da serotonina que podem levar a um aumento nos níveis de serotonina. Com base nesses dados, o PRAC concordou que, como a metadona é uma mistura racémica de levometadona e dextrometadona, também são recomendadas atualizações à secção 4.5 do RCM e FI para a levometadona.

### **Insuficiência adrenal**

Durante o período coberto pelo RPS, a FDA publicou um alerta de segurança referente à insuficiência adrenal para toda a classe de medicamentos opióides para a dor. Um número de titulares de AIM da metadona atualizou o FI com base no comunicado da FDA. A maioria dos RCMs tem um aviso sobre o risco de agravamento da insuficiência adrenal em indivíduos com insuficiência adrenocortical preexistente. No EVDAS, existem 8 casos (2 espontâneos e 6 da literatura) que destacam a insuficiência adrenal associada ao uso de metadona.

As evidências de casos individuais de segurança e da literatura publicada são limitadas, mas vários mecanismos plausíveis para a insuficiência adrenal induzida por metadona foram publicados na literatura médica para apoiar que a administração de opióides pode interagir com as vias hipotálamo-hipófise e estar associada a uma diminuição de resposta glicocorticóide à ativação aguda do eixo hipotálamo-hipófise. A libertação de cortisol mediada pela ACTH foi significativamente menor em utilizadores crónicos de metadona, sugerindo que o uso crónico de opióides pode suprimir o sistema

ACTH/beta endrofina, resultando em hipoadrenalismo secundário; 5 doentes viciados tratados com metadona mostraram uma diminuição da libertação de cortisol após a ACTH. Semelhante à abordagem adotada para a morfina, e devido à gravidade do risco potencial, o PRAC concordou que, como a metadona é uma mistura racémica de levometadona e dextrometadona, é recomendada a atualização da secção 4.4 do RCM (e do FI) da levometadona de forma a introduzir um aviso de que os analgésicos opióides podem causar insuficiência adrenal reversível que requer monitorização e terapia de reposição de glicocorticóides.

### **Diminuição das hormonas sexuais**

Durante o período coberto pelo RPS, a FDA publicou um alerta de segurança referente à diminuição de hormonas sexuais para toda a classe de medicamentos opióides para a dor. Um número de titulares de AIM atualizou o FI com base no comunicado da FDA. Os opióides, tanto endógenos como exógenos, podem ligar-se a receptores opióides principalmente no hipotálamo, e potencialmente também na hipófise e nas gónadas, para modular a função gonadal. Os dados sugerem que a maioria dos opióides, quando utilizados a longo prazo, são capazes de induzir hipogonadismo com ou sem sintomas de disfunção sexual. Os dados de notificações espontâneas são difíceis de interpretar, dada a natureza da notificação e os fatores de confundimento esperados. As manifestações comuns incluem diminuição do líbido, disfunção erétil e amenorreia, que estão descritas na secção 4.8 da maioria dos RCMs revistos. O mecanismo de ação plausível, PTs já descritos e publicações relevantes na literatura, fornecem justificação suficiente para recomendar uma atualização da secção 4.4 do RCM dos produtos que contêm metadona. Por isso, essas atualizações também são recomendadas pelo PRAC para a levometadona.

### **Hipoglicémia**

Vários artigos científicos foram publicados durante o intervalo do relatório em avaliação, que destacam casos graves de hipoglicémia no caso de sobredosagem ou aumento de dose de metadona, com alguns a revelar uma forte associação entre a exposição à metadona e a redução da glicose no sangue, bem como uma taxa significativamente aumentada de hipoglicémia. O efeito parece ser comparável tanto para administração de metadona IV como oral. É evidente uma clara curva de dose-resposta e não foram observados efeitos semelhantes para outros opióides, sugerindo que este efeito pode ser específico da metadona. A semi-vida relativamente longa da metadona, em comparação com outros opióides, pode sugerir um mecanismo relacionado com o seu efeito constante no eixo hipotálamo-hipófise, embora sejam necessários estudos adicionais. Dado o grande número de publicações durante o intervalo da avaliação, todas a destacar casos graves de hipoglicémia, no contexto de sobredosagem ou aumento de dose de metadona, é recomendado atualizar as secções 4.4, 4.8 e 4.9 do RCM (e correspondentes atualizações no FI) com o PT hipoglicémia. Por conseguinte, essas atualizações também são recomendadas pelo PRAC para a levometadona.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

### **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas à Levometadona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) levometadona se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm levometadona estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Produto** (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

### **1. Toxicidade opióide em bebés expostos através do leite materno**

#### **Resumo das Características do Medicamento:**

Secção 4.6 Aleitamento

A levometadona é excretada no leite materno em níveis baixos.

Para a levometadona, a decisão de recomendar a amamentação deve ter por base o aconselhamento clínico especializado e deve ser considerado se a mulher está numa dose de manutenção estável de levometadona e se existe uso continuado de substâncias ilícitas. Se for considerada a amamentação, a dose de levometadona deve ser a mais baixa possível. Os prescritores devem aconselhar as mulheres que amamentam a monitorizar o bebé quanto a sedação e dificuldades respiratórias e a procurarem imediatamente atendimento médico se isso ocorrer. Embora a quantidade de levometadona excretada no leite materno não seja suficiente para suprimir totalmente os sintomas de abstinência em lactentes, esta pode atenuar a gravidade da síndrome de abstinência neonatal. Se for necessário interromper a amamentação, isso deve ser feito gradualmente, pois o desmame abrupto pode aumentar os sintomas de abstinência no bebé.

#### **Folheto Informativo:**

Secção 2

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar enquanto estiver a tomar levometadona, pois pode afetar o seu bebé. Monitorize o seu bebé quanto a sinais e sintomas anormais, como sonolência aumentada (mais que o normal), dificuldades respiratórias ou fraqueza. Consulte imediatamente o seu médico se detectar algum destes sintomas.

### **2. Insuficiência Adrenal**

#### **Resumo das Características do Medicamento:**

Secção 4.4

Insuficiência adrenal

Os opióides podem causar insuficiência adrenal reversível, que requer monitorização e terapia de reposição de glucocorticóides. Os sintomas de insuficiência adrenal podem incluir náusea, vómitos, perda de apetite, fadiga, fraqueza, tonturas ou pressão arterial baixa.

#### **Folheto Informativo:**

Secção 2 Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico se sentir algum dos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar X:

- Fraqueza, fadiga, falta de apetite, náuseas, vómitos ou pressão arterial baixa. Isso pode ser um sintoma de baixa produção de cortisol pelas glândulas adrenais, e pode precisar de tomar suplementos hormonais.

### **3. Diminuição das hormonas sexuais**

## **Resumo das Características do Medicamento:**

Secção 4.4

Diminuição das hormonas sexuais e aumento da prolactina

O uso prolongado de opióides pode estar associado à diminuição dos níveis de hormonas sexuais e aumento da prolactina. Os sintomas incluem diminuição da libido, impotência ou amenorreia.

### **Folheto informativo:**

Secção 2 Advertências e precauções

O uso prolongado de opióides pode causar diminuição dos níveis de hormonas sexuais e aumento dos níveis da hormona prolactina. Entre em contato com o seu médico se tiver sintomas como diminuição da libido, impotência ou ausência de menstruação (amenorreia).

## **4. Interação com medicamentos serotoninérgicos**

### **Resumo das Características do Medicamento:**

Secção 4.5

Medicamentos serotoninérgicos:

A síndrome da serotonina pode ocorrer com a administração concomitante de metadona (uma mistura racémica de levometadona e dextrometadona) com petidina, inibidores da monoamina oxidase (MAO) e agentes serotoninérgicos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e antidepressivos tricíclicos (ADTs). Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental, instabilidade autonómica, anormalidades neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

### **Folheto informativo:**

Secção 2 – Outros medicamentos e levometadona

Se tomar levometadona concomitantemente com antidepressivos (como citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina) o risco de efeitos indesejáveis aumenta. Entre em contato com o seu médico se tiver sintomas como:

- Alterações no estado mental (por exemplo: agitação, alucinações, coma)
- Batimento cardíaco acelerado, pressão arterial instável, febre
- Reflexos exagerados, coordenação comprometida, rigidez muscular
- Sintomas gastrointestinais (por exemplo: náuseas, vômitos, diarreia)

## **5. Hipoglicémia**

### **Resumo das Características do Medicamento:**

Secção 4.4

Hipoglicémia

Tem sido observada hipoglicémia no contexto de sobredosagem ou aumento de dose de metadona (uma mistura racémica de levometadona e dextrometadona). Recomenda-se uma monitorização regular do açúcar no sangue durante o aumento da dose (ver as secções 4.8 e 4.9)

Secção 4.8

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Hipoglicemia (frequência desconhecida).

Secção 4.9

Foi relatada hipoglicémia.

**Folheto informativo:**

Secção 3 - Se tomar mais levometadona do que deveria

Pode resultar num baixo nível de açúcar no sangue

Secção 4 - Efeitos indesejáveis possíveis

Frequência desconhecida: baixo nível de açúcar no sangue





**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

### Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de Janeiro/2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15/03/2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14/05/2020