

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 levometadona, as conclusões científicas são as seguintes:

Como parte dos procedimentos paralelos de avaliação dos RPS e em linha com as recentes atualizações das informações do medicamento para outros opioides, foram solicitadas algumas alterações ao Resumo das Características do Medicamento de metadona. Dado que a metadona é uma mistura racémica de levometadona e dextrometadona, considera-se justificado também implementar as alterações na levometadona.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre abuso de drogas e dependência (afeção por uso de opioides) provenientes da literatura e recentes avaliações dos RPS de outros opioides, o PRAC considera que a advertência existente sobre dependência de fármaco e potencial abuso deve ser ainda mais reforçada. A dependência não está refletida de forma consistente na secção 4.8 dos vários Resumos das Características do Medicamento nacionais. A dependência deve estar refletida na secção 4.8, sob a CSO Perturbações do foro psiquiátrico em todos os Resumos das Características do Medicamento. A frequência de dependência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis. Deste modo, caso não esteja atualmente indicada qualquer frequência, a dependência deve ser acrescentada com frequência "Desconhecido".

Tendo em conta os dados disponíveis sobre ingestão acidental na população pediátrica, o PRAC considera ainda que são necessárias alterações ao folheto informativo, a fim de realçar as potenciais consequências graves da ingestão acidental e a importância da conservação apropriada.

Adicionalmente, com base em dados provenientes de notificações pós-comercialização e na literatura, e tendo em conta as reflexões existentes noutras informações do medicamento, o PRAC considera que as atualizações à secção 4.5 do Resumo das Características do Medicamento são justificadas para refletir interações com gabapentinóides e canabinóides, com as correspondentes atualizações no Folheto Informativo.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre leucoencefalopatia tóxica, no contexto da sobredosagem de metadona descrito da literatura, o PRAC considera que as atualizações à secção 4.9 são necessárias para refletir isto como um sintoma de sobredosagem aguda.

O PRAC considera ainda que, tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de apneia central do sono (ACS) descrito na literatura e nas notificações espontâneas, e um mecanismo de ação plausível, que uma relação causal entre a levometadona e apneia central do sono é uma possibilidade razoável e considera que as atualizações às secções 4.4 e 4.8 do Resumo das Características do Medicamento, com as correspondentes atualizações ao Folheto Informativo, são justificadas.

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 a 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 do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)>

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.2 (onde a levometadona tem uma indicação autorizada para o tratamento da dor)

Modo de administração

...

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento], deve discutir-se com o doente uma estratégia de tratamento, incluindo a duração e os objetivos do tratamento, de acordo com as diretrizes de tratamento da dor. Durante o tratamento, deve haver contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuar o tratamento, considerar a descontinuação e ajustar as dosagens se necessário. Quando um doente já não necessita da terapêutica com levometadona, pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para prevenir sintomas de abstinência (ver secção 4.4). Na ausência de um controlo adequado da dor, deve considerar-se a possibilidade de tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

Secção 4.4 (todas as autorizações de introdução no mercado, salvo indicação em contrário)

Adição/tolerância/dependência **Afeção por uso de opioides (abuso e dependência)**

A levometadona é um analgésico **opióide** ~~narcótico~~ e é altamente viciante por si só. Tem uma semivida prolongada e pode, portanto, acumular. Uma única dose que aliviará os sintomas pode, se repetida diariamente, levar à acumulação e possível morte.

~~Podem ocorrer tolerância e dependência, à semelhança da morfina.~~

Tal como acontece com outros opioides, pode desenvolver-se tolerância, dependência física e/ou psicológica com a administração repetida de levometadona.

(Os dois parágrafos seguintes são aplicáveis quando a levometadona tem uma indicação autorizada para o tratamento da dor)

Quando utilizado para o tratamento da dor, a utilização repetida de [nome do medicamento] pode resultar em afeção por uso de opioides (AUO). Uma dose mais elevada e uma maior duração do tratamento com opioides pode aumentar o risco de desenvolvimento de AUO.

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento] e durante o tratamento, deve discutir-se com o doente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de AUO. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

O abuso ou uso indevido intencional de [nome do medicamento] pode resultar em sobredosagem e/ou morte.

O risco de desenvolver afeção por uso de opioides é aumentado em doentes com história pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de afeção pelo uso de substâncias (incluindo afeção por consumo de álcool), atuais consumidores de tabaco ou doentes com história pessoal de outras perturbações do foro psiquiátrico (por exemplo, depressão grave, ansiedade e perturbação da personalidade).

Os doentes terão de ser monitorizados quanto a sinais de procura compulsiva de drogas (por exemplo, pedido de novas receitas demasiado cedo). Isto inclui a revisão de opioides concomitantes e substâncias psicoativas (como as benzodiazepinas). Para doentes com sinais e sintomas de AUO, deve considerar-se a consulta com um especialista em dependência.

Perturbações do sono relacionadas com a respiração

Os opioides podem causar perturbações do sono relacionadas com a respiração, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dose-dependente. Nos doentes que apresentam ACS, deve considerar-se diminuir a dose total de opioides.

Secção 4.5

Deve ser adicionada uma advertência com a seguinte redação:

O uso concomitante de opioides e gabapentínicos (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e morte.

.....

Canabidiol

A administração concomitante de canabidiol pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de metadona.

Secção 4.8

CSO Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Síndrome de apneia central do sono (com categoria de frequência Desconhecido).

CSO Perturbações do foro psiquiátrico:

Dependência (com categoria de frequência Desconhecido exceto se já estiver indicada outra frequência).

Secção 4.9

Observou-se leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de metadona.

Folheto Informativo

Secção 2

Advertências e precauções

Deve ter em atenção que o uso prolongado de levometadona pode resultar em tolerância ao medicamento e também adição física e psicológica à levometadona. Se tiver alguma preocupação, fale com o seu médico antes de lhe ser dado este medicamento.

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém levometadona, que é um medicamento opioide. O uso repetido de opioides pode fazer com que o medicamento seja menos eficaz (habitua-se a ele; isto é conhecido como tolerância). O uso repetido de [nome do medicamento] também pode levar à dependência, abuso e adição, o que pode resultar em sobredosagem potencialmente fatal. (A seguinte frase é aplicável quando a levometadona tem uma indicação autorizada para o tratamento da dor) O risco destes efeitos indesejáveis pode aumentar com uma dose mais elevada e uma utilização mais prolongada.

A dependência ou adição pode fazer com que sinta que já não controla a quantidade de medicamentos que precisa de tomar ou a frequência com que precisa de os tomar. (A seguinte frase é aplicável quando a levometadona tem uma indicação autorizada para o tratamento da dor) Quando usado para o tratamento da dor, pode sentir que precisa de continuar a tomar o seu medicamento, mesmo quando isso não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de ficar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Pode ter um risco maior de ficar dependente ou viciado em {nome do medicamento} se:

- Você ou qualquer pessoa da sua família alguma vez abusou ou foi dependente de álcool, medicamentos receitados ou drogas ilegais ("adição").

- Fuma.

- Já teve problemas relacionados com humor (depressão, ansiedade ou perturbação da personalidade) ou já recebeu tratamento de um psiquiatra para outras doenças mentais.

Se notar qualquer um dos seguintes sinais enquanto toma {nome do medicamento}, isto pode ser um sinal de que ficou dependente ou que se viciou.

- Tem de tomar o medicamento por mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico

- Tem de tomar mais do que a dose recomendada

- Está a usar o medicamento por razões diferentes das indicadas, por exemplo, "para se acalmar" ou "para conseguir dormir".

- Fez várias tentativas sem sucesso de parar ou controlar o uso do medicamento

- Quando deixa de tomar o medicamento, não se sente bem e sente-se melhor quando volta a tomar o medicamento ("efeitos de privação")

Se notar algum destes sinais, fale com o seu médico para discutir o melhor caminho de tratamento para si, incluindo quando é apropriado parar e como parar em segurança (Ver secção 3 Se parar de tomar {nome do medicamento}).

O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

Perturbações do sono relacionadas com a respiração

[Nome do medicamento] pode causar perturbações do sono relacionadas com a respiração, tais como apneia do sono (pausas na respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (baixo nível de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas na respiração durante o sono, despertar noturno devido a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se você ou outra pessoa observar estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode considerar uma redução da dose.

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

.....

Canabidiol (um medicamento utilizado para tratar convulsões)

Gabapentina e pré-gabalina (medicamentos utilizados para tratar a epilepsia, dor em nervos ou ansiedade), podem aumentar o risco de sobredosagem de opióides, depressão respiratória (dificuldades respiratórias) e podem ser fatais.

Secção 3 Como tomar [nome do medicamento]

<<Tome> <Utilize> este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico <ou farmacêutico>. Fale com o seu <médico><ou><farmacêutico> se tiver dúvidas.>

(A frase seguinte é aplicável quando a levometadona tem uma indicação autorizada para o tratamento da dor)

Antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento, o seu médico irá falar consigo sobre o que pode esperar da utilização de {nome do medicamento}, quando e quanto tempo tem de o tomar, quando contactar o seu médico e quando precisa de parar de tomar (ver também Se parar de tomar {nome do medicamento}).

...

Se tomar mais do que deveria

Se tomar demasiada levometadona, pode ocorrer o seguinte:

...

...

- Uma afeção cerebral (conhecida como leucoencefalopatia tóxica)

Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis

Frequência desconhecida: **(exceto se estiver indicada outra frequência):**

Pode ficar dependente de (nome do medicamento) (para mais informações consulte a secção 2 Advertências e precauções)

Apneia do sono (pausas na respiração durante o sono)

Secção 5 Como conservar [nome do medicamento]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças. **Conserve este medicamento num espaço de armazenamento seguro e protegido, onde outras pessoas não possam ter acesso a ele. Pode causar sérios danos e ser fatal para as pessoas quando não foi receitado para elas.**

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 de 2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	12 de março de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de maio de 2023