

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru levometadonă, concluziile științifice sunt următoarele:

Toxicitate opioidică la sugarii expuși prin intermediul laptelui matern

Pe baza recomandării PRAC publicată în martie 2019, inovatorilor pentru levometadonă și metadonă li s-a solicitat să furnizeze o analiză critică privind riscul sugarilor expuși prin laptele matern. Nu au putut fi identificate suficiente dovezi de reacții adverse (RA) la sugarii expuși prin laptele matern la levometadonă din cele trei cazuri din datele companiei, legate de levometadonă. În schimb, dovezile provin din cazuri publicate în literatura de specialitate, referitoare la metadonă.

Cu toate acestea, după cum s-a subliniat în evaluarea paralelă efectuată în cadrul procedurii PSUSA/00002004/201905, datele publicate conțin cazuri de evenimente adverse grave raportate la sugarii expuși la metadonă prin laptele matern. Numărul total de cazuri de toxicitate raportate și, în mod specific, de deces la sugarii alăptați rămâne extrem de scăzut, iar stabilirea cauzalității este extrem de dificilă din cauza altor factori intricăți sau pre-dispozanți. Cazurile prezentate sunt considerate insuficiente pentru a sprijini orice actualizare a informațiilor despre medicament în această privință. Cu toate acestea, informațiile despre medicament nu conțin în mod curent recomandări de reducere la minimum a riscului destinate mamelor, legate de monitorizarea apariției evenimentelor adverse la sugarii alăptați, numai în cazul anumitor medicamente fiind subliniată necesitatea de a monitoriza apariția sedării. În ciuda datelor disponibile limitate, se consideră prudent să se actualizeze informațiile despre medicament pentru metadonă (un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă) cu privire la utilizarea în timpul alăptării.

Deoarece s-a demonstrat că și levometadonă poate trece în laptele matern, se recomandă modificarea și a informațiilor despre medicament pentru levometadonă.

Interacțiunea cu medicamentele serotoninerge

În timpul perioadei acoperită de RPAS, FDA a publicat o atenționare de siguranță cu privire la sindromul serotonergic pentru întreaga clasă de medicamente analgezice opioide. Anumiți DAPP și-au actualizat informațiile despre medicament pe baza comunicării FDA. Cazuri de apariție a sindromului serotonergic la administrarea metadonei au fost identificate în baza de date EVDAS (*EudraVigilance Data Analysis System*), în toate cazurile fiind raportată administrarea concomitentă a unui(unor) medicament(e), cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN), antidepressive triciclice (AT) sau substanțe ilicite. De asemenea, a fost remarcat un volum crescut de date din literatura de specialitate în care se descrie sindromul serotonergic la utilizatorii de metadonă, iar rolul metadonei în aceste cazuri nu poate fi exclus. În plus, opioidele sintetice de piperidină (cum este metadonă) sunt inhibitori slabi ai recaptării serotoninei, ceea ce ar putea duce la o creștere a valorilor serotoninei. Pe baza acestor date, PRAC a convenit că, deoarece metadonă este un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă, se recomandă și actualizarea pct. 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și a Prospectului pentru levometadonă.

Insuficiență suprarenală

În timpul perioadei acoperită de RPAS, FDA a publicat un anunț de siguranță cu privire la insuficiența suprarenală pentru întreaga clasă de medicamente analgezice opioide. Anumiți DAPP pentru metadonă și-au actualizat informațiile despre medicament pe baza comunicării FDA. Majoritatea RCP-urilor conțin o atenționare cu privire la riscul de agravare a insuficienței suprarenale la subiecții cu insuficiență adrenocorticală preexistentă. În EVDAS, există 8 cazuri (2 raportări spontane și 6 raportări din literatura de specialitate) care evidențiază insuficiența suprarenală asociată cu utilizarea metadonei.

Dovezile din raportările de siguranță ale cazurilor individuale și din literatura de specialitate sunt limitate, însă au fost publicate în literatura medicală o serie de mecanisme plauzibile pentru insuficiența suprarenală indusă de metadonă, pentru a susține că administrarea opioidelor poate interacționa cu căi hipotalamo-hipofizare și pot fi asociate cu un răspuns scăzut al glucocorticoizilor la activarea acută a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Eliberarea de cortizol mediată de ACTH a fost semnificativ mai mică la utilizatorii cronici de metadonă, ceea ce sugerează că utilizarea cronică a opioidelor poate provoca depleție a sistemului ACTH/betaendorfină, producând astfel hiposecreție adrenală secundară; 5 pacienți cu adicție tratați cu metadonă au prezentat o scădere a eliberării de cortizol mediată de ACTH. Similar cu abordarea adoptată pentru morfină și din cauza gravității riscului potențial, PRAC a fost de acord că, deoarece metadonă este un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă, se recomandă actualizări ale pct. 4.4 din RCP pentru levometadonă (și în Prospect), pentru a introduce un avertisment conform căruia analgezicele opioide pot provoca insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi.

Scăderea hormonilor sexuali

În timpul perioadei acoperită de RPAS, FDA a publicat un anunț de siguranță cu privire la scăderea hormonilor sexuali pentru întreaga clasă de medicamente analgezice opioide. Anumiți DAPP și-au actualizat informațiile despre medicament pe baza comunicării FDA. Opiioidele, atât endogene, cât și exogene, se pot lega de receptorii opioidici, în principal în hipotalamus, și posibil și în hipofiză și gonade, pentru a modula funcția gonadică. Datele sugerează că cele mai multe opioide, atunci când sunt utilizate pe termen lung, sunt capabile să inducă hipogonadism cu sau fără simptome de disfuncție sexuală. Datele din raportările spontane sunt mai dificil de interpretat, având în vedere natura factorilor de raportare și a factorilor intricati anticipați. Manifestările comune includ scăderea libidoului, disfuncție erectilă și amenoree, care sunt incluse în informațiile despre medicament, la pct. 4.8 din majoritatea RCP-urilor revizuite. Mecanismul de acțiune plauzibil, termenii preferați și publicațiile relevante din literatura de specialitate deja menționate oferă o justificare suficientă pentru a recomanda o actualizare a pct. 4.4 din RCP-ul medicamentelor care conțin metadonă. În consecință, astfel de actualizări sunt recomandate de PRAC și pentru levometadonă.

Hipoglicemie

O serie de articole științifice au fost publicate în timpul intervalului de raportare în curs de evaluare, evidențiind cazurile grave de hipoglicemie în contextul supradozajului cu metadonă sau al creșterii dozei, unele dintre acestea prezentând o asociere puternică între expunerea la metadonă și scăderea glicemiei și o frecvență semnificativ crescută a hipoglicemiei. Efectul pare să fie comparabil atât pentru administrarea intravenoasă, cât și pentru administrarea orală de metadonă. Este evidentă o curbă clară doză-răspuns și nu au fost observate efecte similare pentru alte opioide, sugerând că acest efect poate fi specific metadonei. Timpul de înjumătățire relativ lung al metadonei comparativ cu alte opioide poate sugera un mecanism legat de efectul său constant asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene, deși este necesară o investigație suplimentară. Având în vedere numărul mare de

publicații din timpul intervalului de raportare, toate evidențiind cazurile grave de hipoglicemie în contextul supradozajului cu metadonă sau al creșterii dozei, se recomandă actualizarea pct. 4.4, 4.8 și 4.9 din RCP (și actualizarea corespunzătoare a Prospectului) cu termenul preferat hipoglicemie. În consecință, astfel de actualizări sunt recomandate de PRAC și pentru levometadonă.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru levometadonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin levometadonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin levometadonă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

1. Toxicitatea opioidică la sugarii expuși prin intermediul laptelui matern

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.6 Alăptarea

Levometadona se elimină în laptele matern în cantități mici.

Pentru levometadonă, decizia de a recomanda alăptarea trebuie să ia în considerare sfatul unui medic cu experiență și trebuie evaluat dacă femeia are o doză stabilă de întreținere de levometadonă, precum și orice utilizare în prezent de substanțe ilicite. Dacă se ia în considerare alăptarea, doza de levometadonă trebuie să fie cât mai mică posibil. Medicii prescriptori trebuie să sfătuiască femeile care alăptează să supravegheze sugarul pentru apariția sedării și a dificultăților la respirație și să solicite imediat asistență medicală în cazul apariției acestora. Deși cantitatea de levometadonă care se excretă în lapte nu este suficientă să suprimă complet simptomele de sevraj la sugari, poate atenua severitatea sindromului de sevraj neonatal. Dacă este necesară întreruperea alăptării, aceasta trebuie efectuată treptat, deoarece întreruperea bruscă poate crește simptomele de sevraj la sugar.

Prospect:

Pct. 2

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați în timpul <luați><sunteți tratat> cu levometadonă, deoarece aceasta vă poate afecta copilul. Supravegheați copilul pentru apariția unor semne și simptome anormale, cum sunt somnolență pronunțată (mai accentuată ca de obicei), dificultăți la respirație sau stare de moleșeală. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste simptome.

2. Insuficiență suprarenală

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Insuficiență suprarenală

Opioidele pot provoca insuficiență suprarenală reversibilă, care să necesite supraveghere și tratament de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include greață, vărsături, pierdere a poftei de mâncare, fatigabilitate, slăbiciune, amețeli sau hipotensiune arterială.

Prospect

Pct. 2 Atenționări și precauții

Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome când luați X:

- Slăbiciune, oboseală, lipsa poftei de mâncare, greață, vărsături sau tensiune arterială mică. Acestea pot fi simptomele unei scăderi a producției hormonului cortizol de către glandele suprarenale și poate necesita administrarea suplimentară de hormon.

3. Scăderea valorilor hormonilor sexuali

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Scăderea valorilor hormonilor sexuali și creșterea valorilor prolactinei

Utilizarea pe termen lung a opioidelor se poate asocia cu scăderea valorilor hormonilor sexuali și creșterea valorilor prolactinei. Simptomele includ scăderea libidoului, impotență sau amenoree.

Prospect

Pct. 2 Atenționări și precauții

Utilizarea pe termen lung a opioidelor poate provoca scăderea valorilor hormonilor sexuali și creșterea valorilor hormonului prolactină. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt scădere a libidoului, impotență sau absență a menstruației (amenoree).

4. Interacțiuni cu medicamente serotonergice

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.5

Medicamente serotonergice:

Sindromul serotonergic poate apărea în cazul administrării concomitente de metadonă (un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă) și petidină, inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) și medicamente serotonergice, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) și antidepressive triciclice (AT). Simptomele sindromului serotonergic pot include modificări ale stării mintale, instabilitate vegetativă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastro-intestinale.

Prospect

Pct. 2 – Levometadona împreună cu alte medicamente

Crește riscul de apariție a reacțiilor adverse dacă utilizați levometadona concomitent cu medicamente antidepressive (cum sunt citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină,

fluvoxamină, paroxetină, sertralină, venlafaxină, amitriptilină, clomipramină, imipramină, nortriptilină). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt:

- Modificări ale stării mintale (de exemplu agitație, halucinații, comă)
- Ritm rapid al bătăilor inimii, tensiune arterială instabilă, febră
- Exagerare a reflexelor, afectare a coordonării, rigiditate musculară
- Simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree)

5. Hipoglicemie

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Hipoglicemie

A fost observată apariția hipoglicemiei în contextul supradozajului sau al creșterii dozei de metadonă (un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă). Se recomandă monitorizarea în mod regulat a glicemiei în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Pct. 4.8

Tulburări metabolice și de nutriție, conform clasificării pe aparate sisteme și organe

Hipoglicemie (cu frecvență necunoscută).

Pct. 4.9

A fost raportată apariția hipoglicemiei.

Prospect

Pct. 3 – Dacă luați mai multă levometadonă decât trebuie
Poate determina **scăderea valorilor zahărului din sânge.**

Pct. 4 – Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: valori mici ale zahărului în sânge

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	15 martie 2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	14 mai 2020