

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru diferențele față de termenii
Autorizației/Autorizațiilor de punere de piață**

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de evaluare al Comitetului pentru Evaluarea Riscului în Materie de Farmacovigilență (PRAC) privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate (PSUR) despre siguranța metadonei, concluziile științifice sunt următoarele:

Toxicitatea opioidelor în cazul sugarilor expuși prin intermediul laptelui matern

Literatura de specialitate publicată menționează cazuri de reacții adverse grave raportate în cazul sugarilor expuși la metadonă prin intermediul laptelui matern. Numărul total de cazuri de toxicitate raportate și, în special, numărul total de decese raportate în cazul sugarilor alăptați rămân extrem de scăzute, iar stabilirea cauzalității este o provocare uriașă din cauza unui număr de alți factori care pot crea confuzie sau pot indica predispoziție. În acest sens, cazurile prezentate sunt considerate insuficiente pentru a susține o actualizare, în această privință, a informațiilor despre produs. Cu toate acestea, sfaturile de minimizare a riscurilor pentru mame în ceea ce privește monitorizarea reacțiilor adverse la sugarii alăptați nu sunt prezente în mod regulat în informațiile despre produs, existând doar câteva produse care evidențiază necesitatea monitorizării sedării. În ciuda limitărilor datelor disponibile, se consideră prudent să se actualizeze informațiile despre produs în ceea ce privește utilizarea acestuia în timpul alăptării, pentru a oferi mamelor care alăptează îndrumări unitare privind necesitatea monitorizării atente în timpul alăptării sugarilor.

Interacțiunea cu medicamentele serotoninergice

De asemenea, a fost remarcat un volum crescut de literatură de specialitate publicată care descrie sindromul serotonininei la utilizatorii de metadonă, iar rolul metadonei în aceste cazuri nu poate fi exclus. În plus, opioidele cu piperidină sintetică, cum ar fi metadona, sunt inhibitori slabi ai recaptării serotonininei ceea ce ar putea duce la o creștere a nivelurilor de serotonină. Pe baza acestor date sunt sugerate actualizări ale secțiunii 4.5 a Rezumatului caracteristicilor produsului (și ale secțiunii corespondente din Prospect).

Insuficiența suprarenală

O serie de mecanisme plauzibile pentru insuficiența suprarenală indusă de metadonă au fost publicate în literatura medicală pentru a susține faptul că administrarea de opioide poate interacționa cu căile hipotalamico-hipofizare și poate fi asociată cu o scădere a răspunsului glucocorticoid la activarea acută a axei hipotalamico-hipofizaro-suprarenale. Eliberarea de cortizol mediată de hormonul adrenocorticotropic (ACTH) a fost semnificativ mai scăzută la utilizatorii cronici de metadonă, ceea ce sugerează că utilizarea cronică de opiacee poate epuiza sistemul ACTH/betaendorfine, producând astfel hipoadrenalism secundar. Se recomandă actualizarea secțiunii 4.4 a tuturor Rezumatelor caracteristicilor produsului și actualizări corespunzătoare ale Prospectelor cu o avertizare că analgezicele pe bază de opioide pot provoca insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi.

Scăderea nivelurilor hormonilor sexuali

Datele sugerează ca majoritatea opioidelor, atunci când sunt utilizate pe termen lung, pot induce hipogonadism cu sau fără simptome de disfuncție sexuală. Manifestările frecvente includ libidoul scăzut, disfuncția erectilă și amenoreea, care sunt menționate în secțiunea 4.8 a majorității Rezumatelor caracteristicilor produselor revizuite. Mecanismul de acțiune plauzibil, termenii preferați deja enumerați și publicațiile relevante din literatura de specialitate oferă o justificare suficientă pentru a recomanda o actualizare a secțiunii 4.4 a Rezumatului caracteristicilor produsului pentru produsele care conțin metadonă și actualizări corespunzătoare ale Prospectului.

Hipoglicemia

În intervalul de raportare au apărut o serie de publicații care evidențiază cazuri grave de hipoglicemie în contextul supradozajului de metadonă sau al creșterii dozei de metadonă, unele din aceste cazuri arătând o asociere puternică între expunerea la metadonă și hipoglicemie. O curbă clară a răspunsului în funcție de doză este evidentă și nu au fost observate efecte similare în cazul altor opioide. Prin urmare, se recomandă actualizarea secțiunilor 4.4, 4.8 și 4.9 ale Rezumatului caracteristicilor produsului și actualizări corespunzătoare ale Prospectului cu termenul preferat hipoglicemie.

Grupul de Coordonare pentru Recunoaștere Reciprocă și Proceduri Descentralizate în Medicina Umană (CMDh) este de acord cu concluziile la care a ajuns PRAC.

Motive pentru diferențele față de termenii Autorizației/Autorizațiilor de punere de piață

Pe baza concluziilor științifice pentru metadonă, CMDh este de părere că echilibrul beneficiu-risc al medicamentului/medicamentelor care conțin/conține metadonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile despre produs.

CMDh a ajuns la poziția conform căreia autorizația/autorizațiile de punere pe piață a produselor din domeniul de aplicare al acestei evaluări unice a PSUR ar trebui să sufere modificări. În măsura în care medicamentele suplimentare care conțin metadonă sunt autorizate în prezent în UE sau fac obiectul procedurilor pentru autorizare viitoare în UE, CMDh recomandă statelor membre în cauză și candidaților/deținătorilor de autorizații de punere pe piață în cauză să acorde considerația cuvenită acestei poziții a CMDh.

Anexa II

**Amendamente aduse informațiilor despre produs privind medicamentul
autorizat/medicamentele autorizate la nivel național**

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor despre produs privind medicamentele care conțin metadonă ca substanță activă și care sunt absorbite sistematic (text nou **subliniat și cu caractere aldine**, text șters tăiat cu o linie):

1. Toxicitatea opioidelor în cazul sugarilor expuși prin intermediul laptelui matern

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.6 Alăptarea

Metadona este excretată în laptele matern la niveluri scăzute. Decizia de a recomanda alăptarea trebuie să ia în considerare sfaturile clinice de specialitate și totodată dacă femeia are o doză de întreținere stabilă de metadonă și orice utilizare continuată a substanțelor ilicite. Dacă se ia în considerare alăptarea, doza de metadonă trebuie să fie cât mai scăzută posibil. Medicii care eliberează prescripții ar trebui să sfătuiască femeile care alăptează să monitorizeze sugarul pentru a depista o posibilă sedare și eventuale dificultăți de respirație și să solicite îngrijiri medicale imediate dacă apar astfel de probleme. Deși cantitatea de metadonă excretată în laptele matern nu este suficientă pentru a suprima pe deplin simptomele de sevraj la sugarii alăptați, ea poate atenua severitatea sindromului de abstenență neonatală. Dacă este necesară întreruperea alăptării, aceasta trebuie făcută treptat, deoarece înțărirea bruscă ar putea amplifica simptomele de sevraj la sugar.

Prospectul:

Secțiunea 2

Sarcina și alăptarea

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați în timp ce luați metadonă, deoarece aceasta vă poate afecta sugarul. Monitorizați-vă sugarul pentru a depista eventuale semne și simptome anormale, cum ar fi somnolență crescută (mai mult decât de obicei), dificultăți de respirație sau mers șchiopătat. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă observați vreunul dintre aceste simptome.

2. Insuficiența suprarenală

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.4

Insuficiența suprarenală

Analgezicele pe bază de opioide pot provoca insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, amețeli sau tensiune arterială scăzută.

Prospectul

Secțiunea 2 Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați X:

- Slăbiciune, oboseală, lipsa poftei de mâncare, greață, vărsături sau tensiune arterială scăzută. Acestea pot fi simptome ale unei producții prea reduse de cortizol a glandelor suprarenale și poate fi necesar să luați suplimente hormonale.

3. Scăderea nivelurilor hormonilor sexuali

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.4

Scăderea nivelurilor hormonilor sexuali și creșterea nivelului prolactinei

Utilizarea pe termen lung a analgezicelor pe bază de opioide poate fi asociată cu scăderea nivelurilor hormonilor sexuali și creșterea nivelului prolactinei. Printre simptome se numără scăderea libidoului, impotența sau amenoreea.

Prospectul

Secțiunea 2 Atenționări și precauții

Utilizarea pe termen lung poate cauza scăderea nivelurilor hormonilor sexuali și creșterea nivelului prolactinei. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați simptome precum scăderea libidoului, impotența sau absența menstruației (amenoreea).

4. Interacțiunea cu medicamentele serotonergice

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.5

Medicamentele serotoninergice:

Sindromul serotoninergic poate să apară la administrarea concomitentă de metadonă cu petidină, inhibitori de monoaminoxidază (MAO) și agenți cu serotonină, cum ar fi inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei (SSRI), inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI) și antidepressivele triciclice (TCA). Simptomele sindromului serotoninei pot include modificări ale stării mentale, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Prospectul

Secțiunea 2 – Metadona împreună cu alte medicamente

Riscul de reacții adverse crește dacă utilizați metadonă concomitent cu antidepressive (cum ar fi citalopram, duloxetină, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, venlafaxină, amitriptilină, clomipramină, imipramină, nortriptilină). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați simptome precum:

- modificări ale stării mentale (de exemplu, agitație, halucinații, comă)
- bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială instabilă, febră
- exagerarea reflexelor, afectarea coordonării, rigiditate musculară
- simptome gastrointestinale (de exemplu, greață, vărsături, diaree)

5. Hipoglicemia

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.4

Hipoglicemia

Hipoglicemia a fost constatată în contextul supradozajului de metadonă sau al creșterii dozei de metadonă. Se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei în timpul creșterii dozei (vezi secțiunile 4.8 și 4.9)

Secțiunea 4.8

Tulburări metabolice și de nutriție Standardul de îngrijire

Hipoglicemie (cu frecvență necunoscută)

Secțiunea 4.9

S-a raportat hipoglicemie.

Prospectul

Secțiunea 3 - Dacă luați mai mult X decât trebuie

Poate avea ca rezultat **un nivel scăzut al glicemiei**

Secțiunea 4 - Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: nivel scăzut al glicemiei

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Ianuarie 2020 Întrunirea CMDh
Trimiterea către autoritățile naționale competente a traducerilor anexelor la poziție:	15 martie 2020
Punerea în aplicare a poziției de către statele membre (trimiterea modificărilor de către Deținătorul autorizației de punere pe piață):	14 mai 2020