

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para levometadona, las conclusiones científicas son las siguientes:

A tenor de los datos disponibles acerca de la disfunción del esfínter de Oddi como efecto de clase de los opioides, el PRAC considera que una relación causal existente entre la levometadona y la disfunción del esfínter de Oddi es al menos una posibilidad razonable. El PRAC considera que, en consecuencia, se debe modificar la información del producto de los productos que contengan levometadona.

A tenor de los datos disponibles sobre la hiperalgesia obtenidos a partir de las publicaciones científicas, el PRAC considera que una relación causal existente entre la levometadona y la hiperalgesia es al menos una posibilidad razonable. El PRAC considera que, en consecuencia, se debe modificar la información del producto de los productos que contengan levometadona indicados en el tratamiento del dolor.

A tenor de los datos disponibles acerca de la observación de malformaciones congénitas y la alteración del desarrollo nervioso en los hijos de madres con dependencia a los opiáceos obtenidos a partir de las publicaciones científicas y los estudios observacionales realizados con metadona, el PRAC considera que una relación causal existente entre la levometadona y las malformaciones congénitas y la alteración del desarrollo nervioso en los hijos de madres con dependencia a los opiáceos es al menos una posibilidad razonable. El PRAC considera que, en consecuencia, se debe modificar la información del producto de los productos que contengan levometadona.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para levometadona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) levometadona no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~).

Disfunción del esfínter de Oddi y trastornos hepatobiliares

Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

El texto existente sobre la advertencia de interés se debe sustituir por el siguiente (**texto nuevo subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~) como corresponda.

Trastornos hepatobiliares

La levometadona puede provocar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas en los conductos biliares y pancreatitis. Por lo tanto, la levometadona se debe administrar con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades de los conductos biliares.

- Sección 4.8

En el apartado *Trastornos hepatobiliares* de la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, se debe incluir la reacción adversa siguiente, con una frecuencia no conocida:

disfunción del esfínter de Oddi

En el apartado *Trastornos gastrointestinales* de la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, se debe incluir la reacción adversa siguiente, con una frecuencia no conocida:

pancreatitis aguda

Prospecto:

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o><, ><farmacéutico><o enfermero> antes de empezar a <tomar><usar> X.

Si padece un dolor agudo en el tracto superior del abdomen, con una posible irradiación hacia la espalda, náuseas, vómitos o fiebre, consulte a su médico, ya que podrían ser síntomas relacionados con una inflamación del páncreas (pancreatitis) o del sistema biliar.

- Sección 4.

Otros posibles efectos adversos:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Síntomas relacionados con una inflamación del páncreas (pancreatitis) y el sistema biliar (un problema que afecta a una válvula que se encuentra en el intestino, conocida como *disfunción del esfínter de Oddi*), por ejemplo, dolor agudo en el tracto superior del abdomen, con una posible irradiación hacia la espalda, náuseas, vómitos o fiebre.

Hiperalgesia

Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto

Si todavía no se ha incluido un texto similar, se recomiendan las actualizaciones siguientes a la información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~).

- Sección 4.2

Si no se logra un control adecuado del dolor, se debe contemplar la presencia de **hiperalgesia**, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

- Sección 4.4

Se debe añadir la advertencia siguiente:

Hiperalgesia

Al igual que con otros opioides, en el caso de que no se logre un control suficiente del dolor en respuesta a un aumento de la dosis de levometadona, se debe contemplar la posibilidad de que exista una hiperalgesia inducida por los opioides. Podría estar indicada una reducción de la dosis o el tratamiento.

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o><, ><farmacéutico><o enfermero> antes de empezar a <tomar><usar> X.

Dolor o aumento de la sensibilidad al dolor (hiperalgesia) que no responden a una dosis más alta de su medicamento.

Uso durante el embarazo

Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6

Cualquier texto existente que indique que no existe una relación o no se dispone de datos suficientes de la existencia de una relación con malformaciones congénitas se debe sustituir con el párrafo siguiente (texto nuevo **subrayado y en negrita**).

En algunos estudios observacionales, se han notificado malformaciones congénitas y la alteración del desarrollo nervioso en los hijos de madres tratadas con metadona para el trastorno por uso de opioide durante el embarazo. No obstante, dadas las limitaciones del estudio y la presencia de factores de confusión maternos, familiares y sociomedioambientales relacionados con trastornos por uso de opioides, no se pueden extraer conclusiones referentes a la contribución de la metadona.

Prospecto

- Sección 2

Embarazo, lactancia y fertilidad

En algunos estudios, se han notificado casos de defectos congénitos o problemas del desarrollo nervioso (problemas con el desarrollo temprano en la infancia) en hijos de madres que emplearon metadona durante el embarazo para tratar la adicción a los opioides. Sin embargo, no se puede determinar si esto está provocado por el uso de metadona u otros factores, como la salud de la madre y las condiciones sociales y medioambientales asociadas a la adicción a los opioides.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Enero 2026
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15/03/2026
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14/05/2026