

Anexo I

**Conclusiones científicas y fundamentos para la variación de los términos de la
Autorización de Comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del PRAC sobre los PSUR de la metadona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la disfunción del esfínter de Oddi como efecto de clase de los opioides, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de una relación causal entre la metadona y la disfunción del esfínter de Oddi. El PRAC concluye que la información del producto de los medicamentos que contienen metadona debe modificarse en consecuencia.

A la luz de los datos disponibles sobre la hiperalgesia procedentes de la literatura científica, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de una relación causal entre la metadona y la hiperalgesia. El PRAC concluye que la información de producto para los medicamentos que contienen metadona indicados en el tratamiento del dolor debe modificarse en consecuencia.

Teniendo en cuenta los datos disponibles procedentes de la literatura científica y de estudios observacionales sobre malformaciones congénitas y alteraciones del neurodesarrollo en niños nacidos de madres dependientes de opioides, el PRAC considera que la relación causal entre la exposición a metadona y dichas afecciones es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluye que la información del producto de los medicamentos que contienen metadona debe modificarse para reflejar la evidencia disponible.

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

Fundamentos para la variación de los condiciones de la autorización de comercialización

Partiendo de las conclusiones científicas relativas a la metadona, el CMDh opina que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen metadona no cambia, siempre que se introduzcan los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se varíen los condiciones de la autorización de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información de producto para los medicamentos autorizados
a nivel nacional**

Modificaciones que deben incluirse en las secciones correspondientes de la Información del Producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Disfunción del esfínter de Oddi y trastornos hepatobiliares

Ficha Técnica

- Sección 4.4

El texto actual de la advertencia en cuestión, debe reemplazarse por el siguiente (**texto nuevo subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado a través de con barra~~) según corresponda.

Trastornos hepatobiliares

La metadona puede causar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi, aumentando el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, la metadona debe administrarse con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares.

- Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa bajo el SOC Trastornos hepatobiliares, con frecuencia no conocida:

Disfunción del esfínter de Oddi

Debe añadirse la siguiente reacción adversa bajo el SOC Trastornos gastrointestinales, con frecuencia no conocida:

Pancreatitis aguda

Prospecto:

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico <o> <farmacéutico> <o enfermero> si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras <toma> <usa> [nombre del producto]

Póngase en contacto con su médico si presenta dolor intenso en la parte superior del abdomen que puede irradiarse a la espalda, náuseas, vómitos o fiebre, ya que podrían ser síntomas asociados con la 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 asociados con la inflamación del páncreas (pancreatitis) y del sistema biliar (un problema que afecta a la válvula del intestino conocida como disfunción del esfínter de Oddi), por ejemplo, dolor intenso en la parte superior del abdomen que puede irradiarse a la espalda, náuseas, vómitos o fiebre.

Hiperalgesia

Ficha Técnica

Si aún no se ha implementado una redacción similar, se recomiendan las siguientes actualizaciones a la información del producto (**texto nuevo subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado a través de con barra~~).

Sección 4.2

En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de **hiperalgesia**, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Sección 4.4

Debe añadirse la siguiente advertencia:

Hiperalgesia

Como con otros opioides, en caso de control insuficiente del dolor ante un aumento de la dosis de metadona, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada una reducción de la dosis o una revisión del tratamiento.

Prospecto:

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico <o> <farmacéutico> <o enfermero> si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras <toma> <usa> [nombre del producto]

Dolor o aumento de la sensibilidad al dolor (hiperalgesia) que no responde a un incremento de la dosis del medicamento.

Uso durante el embarazo

Ficha Técnica

- Sección 4.6

Cualquier texto existente que indique que no hay asociación o no hay suficiente evidencia de una asociación con malformaciones congénitas debe reemplazarse por el siguiente párrafo (texto nuevo **subrayado y en negrita**).

Algunos estudios observacionales han informado sobre malformaciones congénitas y alteraciones del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres tratadas con metadona por trastorno por consumo de opioides durante el embarazo. No obstante, debido a las limitaciones de los estudios y a la confusión por factores maternos, familiares y socioambientales asociados a los trastornos por consumo de opioides, no pueden extraerse conclusiones sobre la contribución de la metadona.

Prospecto:

Sección 2

Embarazo, lactancia y fertilidad

Algunos estudios han comunicado defectos congénitos o problemas del neurodesarrollo (problemas relacionados con el desarrollo temprano) en niños nacidos de madres que utilizaron metadona durante el embarazo para tratar la adicción a opioides. Sin embargo, no es posible determinar si esto se debe al uso de metadona u a otros factores, como la salud materna y las condiciones sociales y ambientales asociadas con la adicción a opioides.

Anexo III

Calendario para la implementación de esta posición

Calendario para la implementación de esta posición

Adopción de la posición del CMDh:	Enero de 2026 (reunión del CMDh)
Transmisión a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos a la posición:	15 de marzo de 2026
Implementación de la posición por los Estados miembros (presentación de la variación por el titular de la autorización de comercialización):	14 de mayo de 2026