

## **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:

Face aos dados disponíveis sobre disfunção do esfíncter de Oddi como efeito da classe dos opioides, o PRAC considera que uma relação causal entre a levometadona e a disfunção do esfíncter de Oddi é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm levometadona deve ser alterada em conformidade.

Face aos dados disponíveis sobre hiperalgesia da literatura científica, o PRAC considera que uma relação causal entre a levometadona e a hiperalgesia é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm levometadona indicada no tratamento da dor deve ser alterada em conformidade.

Face aos dados disponíveis sobre a avaliação de malformações congénitas e insuficiência do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de mães dependentes de opioides, obtidos da literatura científica e de estudos observacionais com a metadona, o PRAC considera que uma relação causal entre levometadona e malformações congénitas e insuficiência do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de mães dependentes de opioides é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm levometadona deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

## **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 recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

## **Anexo II**

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de  
procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento** (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

### **Disfunção do esfíncter de Oddi e afeções hepatobiliares**

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.4

O texto atual da advertência em causa deve ser substituído pelo seguinte (**novo texto sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~), conforme apropriado.

#### **Afeções hepatobiliares**

**A levometadona pode causar disfunção e espasmo do esfíncter de Oddi, aumentando o risco de sintomas do trato biliar e pancreatite. Por conseguinte, a levometadona tem de ser administrada com precaução em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.**

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na classe de sistemas de órgãos "Afeções hepatobiliares" com a frequência "desconhecido":

#### **disfunção do esfíncter de Oddi**

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na classe de sistemas de órgãos "Afeções gastrointestinais" com a frequência "desconhecido":

#### **pancreatite aguda**

#### **Folheto Informativo:**

- Secção 2

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro> se sentir algum dos seguintes sintomas enquanto <tomar> <utilizar> [nome do medicamento].

**Contacte o seu médico se sentir uma dor intensa no abdómen superior com possível irradiação para as costas, náuseas, vômitos ou febre, uma vez que estes podem ser sintomas associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) ou do sistema do trato biliar.**

- Secção 4.

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

**Sintomas associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar (um problema que afeta uma válvula nos intestinos conhecido como disfunção do esfíncter de Oddi), como por exemplo, dor grave no abdómen superior com possível irradiação para as costas, náuseas, vômitos ou febre.**

## Hiperalgesia

### Resumo das Características do Medicamento

*Se um texto semelhante ainda não estiver implementado, são recomendadas as seguintes atualizações para a informação do medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~).*

- Secção 4.2

Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de **hiperalgesia**, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

### **Hiperalgesia**

**Tal como acontece com outros opioides, em caso de controlo insuficiente da dor em resposta a uma dose aumentada de levometadona, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia induzida por opioides. Pode ser indicada uma redução da dose ou revisão do tratamento.**

### Folheto Informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro> se sentir algum dos seguintes sintomas enquanto <tomar> <utilizar> [nome do medicamento].

**Dor ou sensibilidade aumentada à dor (hiperalgesia) que não responde a uma dose mais elevada do seu medicamento.**

## Utilização durante a gravidez

### Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.6

*Qualquer texto atual que indique não existe qualquer associação ou evidência insuficiente de uma associação a malformações congénitas deve ser substituído pelo seguinte parágrafo (novo texto **sublinhado e a negrito**).*

**Alguns estudos observacionais têm notificado malformações congénitas e insuficiência do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de mulheres tratadas com metadona para afecção por uso de opioides durante a gravidez. No entanto, devido às limitações dos estudos e confusão devido a fatores maternos, familiares e socioambientais associados a afecções por uso de opioides, não é possível tirar conclusões sobre a contribuição da metadona.**

### Folheto Informativo

- Secção 2

Gravidez, amamentação e fertilidade

**Alguns estudos têm notificado defeitos congênitos ou problemas de neurodesenvolvimento (problemas no desenvolvimento na primeira infância) em crianças nascidas de mães que usaram metadona durante a gravidez para tratar a dependência de opioides. No entanto, não é possível determinar se isso é causado pelo uso de metadona ou outros fatores como a saúde da mãe e condições sociais e ambientais associadas à dependência de opioides.**

### **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 2026 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:                                            | 15/03/2026                         |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 14/05/2026                         |