

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for levomethadon er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af de foreliggende data om sfinkter Oddi-dysfunktion som en klasseeffekt for opioider vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem levomethadon og sfinkter Oddi-dysfunktion som en i det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder levomethadon, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data om hyperalgesi fra den videnskabelige litteratur vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem levomethadon og hyperalgesi som en i det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder levomethadon og er indiceret til behandling af smerter, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data fra den videnskabelige litteratur og observationsstudier for methadon om undersøgelse af medfødte misdannelser og neuroudviklingsforstyrrelser hos børn født af opioidafhængige mødre vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem levomethadon og medfødte misdannelser samt neuroudviklingsforstyrrelser hos børn født af opioidafhængige mødre som en i det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder levomethadon, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for levomethadon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende levomethadon forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Sfinkter Oddi-dysfunktion og lidelser i lever og galdeveje

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Eksisterende ordlyd i den pågældende advarsel bør erstattes med følgende (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~).

Lever og galdeveje

Levomethadon kan forårsage dysfunktion og krampe i sfinkter Oddi, hvilket øger risikoen for symptomer fra galdevejene og pankreatitis. Derfor skal levomethadon administreres med forsigtighed til patienter med pankreatitis og sygdomme i galdevejene.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med hyppighed "ikke kendt":

Sfinkter Oddi-dysfunktion

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarm-kanalen" med hyppighed "ikke kendt":

Akut pankreatitis

Indlægsseddel

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen<, > <eller> <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>, før <De> <du> <tager> <bruger> <får> [produktnavn].

Kontakt lægen, hvis du oplever kraftige smerter øverst i maven, som eventuelt kan stråle om i ryggen, kvalme, opkastning eller feber, da dette kan være symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) eller i galdevejssystemet.

- Punkt 4

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) og i galdevejssystemet (et problem, der påvirker en ventil i tarmene, kendt som sfinkter Oddi-dysfunktion), f.eks. kraftige smerter øverst i maven, som eventuelt kan stråle om i ryggen, kvalme, opkastning eller feber.

Hyperalgesi

Produktresumé

*Hvis en tilsvarende ordlyd ikke allerede er implementeret, anbefales følgende opdateringer af produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~).*

- Pkt. 4.2

Ved utilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for **hyperalgesi**, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.4

En advarsel bør tilføjes som følger:

Hyperalgesi

Som med andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes ved utilstrækkelig smertekontrol trods øget dosis levomethadon. Det kan være indiceret at reducere dosis eller revurdere behandlingen.

Indlægsseddel

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen<, > <eller> <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>, før <De> <du> <tager> <bruger> <får> [produktnavn].

Smerter eller øget følsomhed over for smerte (hyperalgesi), som ikke reagerer på en højere dosis af lægemidlet.

Brug under graviditet

Produktresumé

- Pkt. 4.6

*Enhver eksisterende ordlyd, der angiver, at der ikke er nogen sammenhæng, eller at der er utilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng, med medfødte misdannelser, skal erstattes med følgende afsnit (ny tekst med **understregning og fed skrift**).*

En række observationsstudier har rapporteret medfødte misdannelser og neuroudviklingsforstyrrelser hos børn født af kvinder, der blev behandlet med methadon for opioidbrugsforstyrrelse under graviditet. Imidlertid kan der på grund af undersøgelsesbegrænsninger og påvirkning fra konfunderende faktorer (maternelle, familiære og socio-miljømæssige faktorer forbundet med opioidbrugsforstyrrelser) ikke drages konklusioner om hvorvidt og i hvilket omfang methadon er en medvirkende årsag.

Indlægsseddel

- Punkt 2

Graviditet, amning og frugtbarhed

Nogle studier har rapporteret fødselsdefekter eller neuroudviklingsforstyrrelser (problemer med barnets tidlige udvikling) hos børn født af mødre, der under graviditeten brugte methadon til behandling af opioidafhængighed. Det er dog ikke muligt at afgøre, om dette skyldes brugen af methadon eller andre faktorer, såsom moderens helbred samt de sociale og miljømæssige forhold, der er forbundet med opioidafhængighed.

Bilag III
Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i januar 2026
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	15.03.2026
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	14.05.2026