

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

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

I lyset af tilgængelige data om sfinkter Oddi-dysfunktion som en klasseeffekt af opioider, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem metadon og sfinkter Oddi-dysfunktion er i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderer, at produktinformationen for produkter indeholdende metadon bør ændres tilsvarende.

I lyset af tilgængelige data om hyperalgesi fra den videnskabelige litteratur, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem metadon og hyperalgesi er i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderer, at produktinformationen for produkter indeholdende metadon indiceret til behandling af smerter bør ændres tilsvarende.

I lyset af tilgængelige data om undersøgelse af medfødte misdannelser og neuro-udviklingsforstyrrelser hos børn født af opioidafhængige mødre fra den videnskabelige litteratur og observationelle studier, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem udsættelse for metadon og medfødte misdannelser og neuro-udviklingsforstyrrelser hos børn født af opioidafhængige mødre er mindst en fornuftig mulighed. PRAC konkluderer, at produktinformationen for produkter indeholdende metadon bør ændres for at genspejle det tilgængelige bevismateriale.

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

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for metadon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne

indeholdende metadon 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 hepatobiliære forstyrrelser

Produktresumé

- Punkt 4.4

Den eksisterende ordlyd af den pågældende advarsel bør erstattes af følgende (**ny tekst med understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning), hvis relevant.

Hepatobiliære forstyrrelser

Metadon kan forårsage dysfunktion og spasme af sfinkter Oddi, hvilket øger risikoen for galdevejssymptomer og pancreatitis. Derfor bør metadon administreres med forsigtighed hos patienter med pancreatitis og galdevejssygdomme.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under SOC Hepatobiliære forstyrrelser med en hyppighed ikke kendt:

sfinkter Oddi dysfunktion

Følgende bivirkning bør tilføjes under SOC Gastrointestinale forstyrrelser med en hyppighed ikke kendt:

akut pancreatitis

Indlægsseddel:

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen<, > <eller> <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>, før <De> <du> <tager> <bruger> <får> {X}.

Kontakt din læge, hvis du oplever svære smerter i den øvre del af maven, der kan stråle om i ryggen, kvalme, opkastning eller feber, da det kan være symptomer forbundet med betændelse af bugspytkirtlen (pancreatitis) eller galdevejene.

- Punkt 4

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kendt (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Symptomer knyttet til betændelse af bugspytkirtlen (pancreatitis) og galdevejene (et problem, der påvirker en lukkemuskel i endetarmen kendt som sfinkter Oddi dysfunktion), f.eks. svære smerter i den øvre del af maven, der kan stråle om i ryggen, kvalme, opkastning eller feber.

Hyperalgesi

Produktresumé

Hvis en lignende ordlyd ikke allerede er implementeret, anbefales det at foretage følgende opdatering af produktinformationen (ny tekst **understreget og med fed skrift**, slettet tekst gennemstreget).

Punkt 4.2

Uden en passende smertestyring, bør muligheden for **hyperalgesi**, tolerance og progression af underliggende sygdom tages i betragtning (se punkt 4.4).

Punkt 4.4

En advarsel bør tilføjes som følger:

Hyperalgesi

I lighed med andre opioider, og i tilfælde af utilstrækkelig smertestyring som respons på en øget dosis metadon, bør muligheden for opioid-induceret hyperalgesi tages i betragtning. En reduktion af dosis eller en revision af behandling kan være indiceret.

Indlægsseddel:

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen<, > <eller> <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>, før <De> <du> <tager> <bruger> <får> {X}.

Smerter eller øget følsomhed over for smerter (hyperalgesi), som ikke reagerer på en højere dosering af din medicin.

Brug under graviditet

Produktresumé

- Punkt 4.6

Enhver eksisterende ordlyd, der angiver at der ikke findes en forbindelse eller utilstrækkeligt bevismateriale på en forbindelse med medfødte misdannelser bør erstattes af følgende afsnit (ny tekst **understreget og med fed skrift**).

Nogle observationelle undersøgelser har rapporteret om medfødte misdannelser og neuro-udviklingsforstyrrelser hos børn født af mødre behandlet med metadon for opioid-brugsforstyrrelser under graviditeten. Det er dog ikke muligt at drage konklusioner vedrørende metadons medvirken på grund af studiebegrænsninger og sammenblanding af moderlige, familiemæssige samt sociale og miljømæssige faktorer forbundet med opioid-brugsforstyrrelser.

Indlægsseddel:

Punkt 2

Graviditet, amning og frugtbarhed

Nogle studier har rapporteret om fødselsdefekter eller neuro-udviklingsmæssige problemer (problemer med udvikling i den tidlige barndom) hos børn født af mødre, som har anvendt metadon under graviditeten for at behandle opioidafhængighed. Det er dog ikke muligt at afgøre, om dette skyldes brugen af metadon eller andre faktorer såsom moderens sundhed og sociale og miljømæssige forhold forbundet med opioidafhængighed.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne position

Tidsplan for implementering af denne position

Vedtagelse af CMDh-position:	Januar 2026 CMDh-møde
Fremsendelse af oversættelserne af positionens bilag til de kompetente nationale myndigheder:	15. marts 2026
Implementering af positionen af medlemslandene (fremsendelse af ændring af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	14. maj 2026