

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Levomethadon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Dysfunktion des Sphinkter Oddi als Klasseneffekt von Opioiden ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Levomethadon und einer Dysfunktion des Sphinkter Oddi zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen levomethadonhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Hyperalgesie ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Levomethadon und Hyperalgesie zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen levomethadonhaltiger Arzneimittel, die zur Behandlung von Schmerzen angezeigt sind, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu angeborenen Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsbeeinträchtigungen bei Kindern von opioidabhängigen Müttern, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Levomethadon und angeborenen Fehlbildungen sowie neurologischen Entwicklungsbeeinträchtigungen bei Kindern opioidabhängiger Mütter, zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen Levomethadon-haltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levomethadon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Levomethadon enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Dysfunktion des Sphinkter Oddi und Leber- und Gallenerkrankungen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein bestehender Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte – soweit angemessen - durch den folgenden Text ersetzt werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen).

Leber- und Gallenerkrankungen

Levomethadon kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für Erkrankungen der Gallenwege und Pankreatitis steigt. Daher ist Levomethadon bei Patienten mit Pankreatitis oder Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht anzuwenden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Dysfunktion des Sphinkter Oddi

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Akute Pankreatitis

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <,> <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] eines der folgenden Symptome bei sich bemerken

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Oberbauch, die möglicherweise in den Rücken ausstrahlen, begleitet von Übelkeit, Erbrechen oder Fieber auftreten. Dies könnten Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) oder der Gallenwege sein.

- Abschnitt 4

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Symptome einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) oder der Gallenwege (einschließlich einer Funktionsstörung des Schließmuskels zwischen Gallen-

/Bauchspeicheldrüse und Darm (Dysfunktion des Sphinkter Oddi), z. B. starke Oberbauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber.

Hyperalgesie

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Wenn noch kein vergleichbarer Wortlaut vorhanden ist, werden die folgenden Aktualisierungen der Produktinformation empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen).

- Abschnitt 4.2

Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer **Hyperalgesie**, Toleranzentwicklung und Progression der zugrundeliegenden Krankheit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden sollte bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <,> <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] eines der folgenden Symptome bei sich bemerken

Schmerzen oder eine verstärkte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie), die sich durch eine Dosiserhöhung nicht bessern.

Anwendung während der Schwangerschaft

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Ein bestehender Wortlaut, der darauf hinweist, dass kein Zusammenhang oder nur unzureichende Nachweise eines Zusammenhangs mit angeborenen Fehlbildungen bestehen, sollte durch den folgenden Absatz ersetzt werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**).

Beobachtungsstudien berichten über angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft aufgrund einer Opioidabhängigkeit mit Methadon behandelt wurden. Aufgrund von Limitationen der Studien sowie potenzieller Störfaktoren im Zusammenhang mit einer Opioidabhängigkeit

(einschließlich mütterlicher, familiärer und sozioökonomischer Faktoren) kann ein kausaler Zusammenhang mit Methadon nicht beurteilt werden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Einige Studien berichten über angeborene Fehlbildungen oder Störungen der Entwicklung des Nervensystems bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Methadon zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit behandelt wurden. Es ist jedoch nicht möglich festzustellen, ob diese Auswirkungen durch die Anwendung von Methadon verursacht wurden oder ob sie auf andere Faktoren zurückzuführen sind, wie zum Beispiel auf den Gesundheitszustand der Mutter oder auf soziale Lebensumstände im Zusammenhang mit einer Opioidabhängigkeit.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2026
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15.03.2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14.05.2026