

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la lévométhadone, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur le dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique en tant qu'effet de classe des opioïdes, le PRAC considère qu'une relation causale entre la lévométhadone et le dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la lévométhadone devaient être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur l'hyperalgésie décrite dans la littérature, le PRAC considère qu'une relation causale entre la lévométhadone et l'hyperalgésie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la lévométhadone indiqués dans le traitement de la douleur devaient être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur l'examen des malformations congénitales et les troubles du neurodéveloppement chez les enfants nés de mères dépendantes aux opioïdes décrits dans la littérature et les études observationnelles sur la méthadone, une relation causale entre la lévométhadone et les malformations congénitales et les troubles du neurodéveloppement chez les enfants nés de mères dépendantes aux opioïdes est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de la lévométhadone devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lévométhadone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la lévométhadone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique et troubles hépatobiliaires

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

*Le texte existant dans la mise en garde concernée doit être remplacé par le texte suivant (**le nouveau texte est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré), le cas échéant.*

Affections hépatobiliaires

La lévométhadone peut provoquer un dysfonctionnement et des spasmes du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique, ce qui augmente le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. La lévométhadone doit dès lors être administrée avec précaution chez les patients qui souffrent d'une pancréatite et d'une maladie des voies biliaires.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la SOC Affections hépatobiliaires, avec une fréquence indéterminée :

Dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la SOC Affections gastro-intestinales, avec une fréquence indéterminée :

pancréatite subaiguë

Notice :

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmier/ère> si vous présentez l'un des symptômes suivants lorsque vous <prenez> <utilisez> [nom du produit]

Contactez votre médecin si vous présentez des douleurs sévères dans la partie supérieure de l'abdomen irradiant éventuellement vers le dos, des nausées, des vomissements ou de la fièvre, car il pourrait s'agir de symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) ou des voies biliaires.

- Rubrique 4

Autres effets indésirables possibles :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et des voies biliaires (un problème au niveau d'une valve dans les intestins appelé dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique), p. ex. douleurs sévères dans la partie supérieure de l'abdomen irradiant éventuellement vers le dos, nausées, vomissements ou fièvre.

Hyperalgésie

Résumé des caractéristiques du produit

Si un texte similaire n'est pas déjà utilisé, les modifications suivantes sont recommandées dans les informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré).

- Rubrique 4.2

En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, il convient d'envisager la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente. (voir rubrique 4.4).

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Hyperalgésie

Comme avec d'autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de lévométhadone, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une réévaluation du traitement peut être indiquée.

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmier/ère> si vous présentez l'un des symptômes suivants lorsque vous <prenez> <utilisez> [nom du produit]

Douleur ou sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) ne répondant pas à une augmentation de la dose de votre médicament.

Utilisation pendant la grossesse

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Tout texte existant indiquant qu'il n'y a pas d'association ou de preuve suffisante qu'il existerait une association avec des malformations congénitales doit être remplacé par le paragraphe suivant (le nouveau texte est souligné et en gras).

Certaines études observationnelles ont rapporté que l'exposition in utero à la méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés pourrait être liée à un risque accru de malformations congénitales et de troubles du neurodéveloppement par rapport aux femmes non exposées à la méthadone ou aux femmes traitées par de la buprénorphine au cours de la grossesse. Cependant, en raison des limites de ces études et des facteurs de confusion maternels, familiaux et socio-environnementaux associés aux troubles de l'usage d'opioïdes, aucune conclusion ne peut être établie quant à la contribution spécifique de la méthadone.

Notice

- Rubrique 2

Grossesse, allaitement et fertilité

Certaines études ont rapporté que les enfants nés de mères traitées par de la méthadone pendant la grossesse pour traiter une addiction aux opioïdes pourraient présenter un risque plus élevé d'anomalies congénitales ou des troubles du neurodéveloppement (perturbations du développement cérébrale dans la petite enfance) par rapport aux enfants dont la mère n'a pas été exposée à la méthadone et aux enfants dont la mère a été traitée par buprénorphine pendant la grossesse. Il n'est cependant pas possible de déterminer si ces événements ont été causés par l'utilisation de méthadone ou par d'autres facteurs, tels que la santé de la mère et les conditions sociales et environnementales associées à une addiction aux opioïdes.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Janvier 2026 Réunion du CMDh de
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	15/03/2026
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	14/05/2026