

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 méthadone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

À la lumière des données disponibles sur le dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique en tant qu'effet de classe des opioïdes, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la méthadone et le dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit relatives aux produits contenant de la méthadone doivent donc être modifiées en conséquence.

À la lumière des données disponibles sur l'hyperalgésie issues de la littérature scientifique, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la méthadone et l'hyperalgésie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit relatives aux produits contenant de la méthadone indiquée dans le traitement de la douleur doivent être modifiées en conséquence.

À la lumière des données disponibles issues de la littérature scientifique et d'études observationnelles portant sur l'examen des malformations congénitales et des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de mères dépendantes aux opioïdes, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre l'exposition à la méthadone et ces malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux 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 relatives aux produits contenant de la méthadone doivent être modifiées afin de refléter les éléments disponibles.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions scientifiques et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

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 méthadone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la méthadone 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, affections hépatobiliaires,

Résumé des caractéristiques du produit

*Le libellé existant sur la mise en garde concernée doit être remplacé par le texte suivant, **mis en évidence en gras et souligné** le cas échéant.*

- Rubrique 4.4

Affections hépatobiliaires

La méthadone peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique, ce qui augmente le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la méthadone doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la discipline « Affections hépatobiliaires » avec une fréquence « indéterminée » :

Dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la discipline « 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 pendant <la prise> <l'utilisation> de [nom du produit]

Contactez votre médecin si vous ressentez des douleurs intenses dans la partie supérieure de l'abdomen pouvant irradier dans le dos, des nausées, des vomissements ou de la fièvre. En effet, il pourrait s'agir de symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) ou du système biliaire.

- Rubrique 4.

Quels sont les autres effets indésirables éventuels ?

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

Symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et du système biliaire (problème affectant une valve dans les intestins, appelé dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique), par exemple douleurs abdominales supérieures intenses pouvant irradier dans le dos, nausées, vomissements ou fièvre.

Hyperalgesia

Résumé des caractéristiques du produit

Si un libellé similaire n'est pas déjà présent, il est recommandé d'apporter les modifications suivantes aux informations sur le produit des médicaments contenant de la méthadone indiquée dans le traitement de la douleur (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

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

Hyperalgésie

Comme pour les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de méthadone , la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une révision 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 pendant <la prise> <l'utilisation> de [nom du produit]

Vous ressentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à une dose plus élevée de votre médicament.

Utilisation pendant la grossesse

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Toute mention indiquant qu'il n'existe aucun lien ou que les preuves d'un lien avec des malformations congénitales sont insuffisantes doit être remplacée 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 liés 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 de la présence de 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 de malformations congénitales ou de troubles du neurodéveloppement (perturbation du développement cérébrale pendant 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 la buprénorphine pendant la grossesse. Il n'est cependant pas possible de déterminer si ces événements ont été causés par l'utilisation de la méthadone ou par d'autres facteurs, tels que l'état de santé de la mère et les conditions sociales et environnementales associées à l'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 :	Réunion du CMDh de janvier 2026
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	15 mars 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 mai 2026