

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor levomethadon, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over sfincter van Oddi disfunctie als een klasse-effect van opiaten is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen levomethadon en sfincter van Oddi disfunctie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die levomethadon bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over hyperalgesie uit de wetenschappelijke literatuur is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen levomethadon en hyperalgesie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die levomethadon bevatten voor de behandeling van pijn dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over waargenomen congenitale afwijkingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen bij kinderen geboren uit opiaatafhankelijke moeders uit de wetenschappelijke literatuur en observationeel onderzoek voor methadon is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen levomethadon en congenitale afwijkingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen bij kinderen geboren uit opiaatafhankelijke moeders op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die levomethadon bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor levomethadon is de CMD(h) van mening, dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) levomethadon bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Sfincter van Oddi disfunctie en lever- en galaandoeningen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

Lever- en galaandoeningen

Levomethadon kan disfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegklachten en pancreatitis toeneemt. Levomethadon dient derhalve met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en galwegaandoeningen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de orgaansysteemklasse lever- en galaandoeningen met een frequentie Niet bekend:

sfincter van Oddi disfunctie

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de orgaansysteemklasse maagdarmsstelselaandoeningen met een frequentie Niet bekend:

acute pancreatitis

Bijsluiter:

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt><inneemt>.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van hevige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, overgeven of koorts. Dit kunnen verschijnselen zijn die verband houden met een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) of de galwegen.

- Rubriek 4

Andere mogelijke bijwerkingen:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Verschijnselen die verband houden met een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en de galwegen (een probleem met een klep in de darmen die 'sfincter van Oddi disfunctie' wordt genoemd), zoals hevige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, overgeven of koorts.

Hyperalgesie

Samenvatting van de productkenmerken

Als een dergelijke formulering niet is opgenomen, worden de volgende wijzigingen in de productinformatie aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~).

- Rubriek 4.2

Bij onvoldoende pijnstilling dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van **hyperalgesie**, tolerantie en progressie van de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Hyperalgesie

Zoals bij andere opiaten dient bij onvoldoende pijnstilling ondanks een verhoging van de dosis levomethadon tevens rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie. Een dosisverlaging of een herbeoordeling van de behandeling kan dan geïndiceerd zijn.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt><inneemt>.

Pijn of toegenomen gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) die niet reageert op een hogere dosis van uw geneesmiddel.

Gebruik tijdens zwangerschap

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

Elke bestaande formulering waarin wordt aangegeven dat er geen verband bestaat of dat er onvoldoende bewijs is voor een verband met congenitale misvormingen, dient te worden vervangen door de volgende alinea (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**).

In sommige observationele onderzoeken zijn congenitale misvormingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen gemeld bij kinderen uit moeders die tijdens de zwangerschap behandeld werden met methadon vanwege opiaatgebruiksstoornissen. Vanwege beperkingen in deze onderzoeken en mogelijke versturende maternale, familiale en sociale en omgevingsgerelateerde factoren waarmee opiaatgebruiksstoornissen gepaard gaan, kunnen echter geen conclusies worden getrokken over de mate waarin methadon daaraan bijdraagt.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

In sommige onderzoeken zijn aangeboren afwijkingen of problemen met de vroege ontwikkeling van kinderen (neuro-ontwikkelingsproblemen) gemeld bij kinderen geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap methadon gebruikten voor de behandeling van opiaatverslaving. Er kan echter niet bepaald worden of dit werd veroorzaakt door het methadongebruik of door andere factoren, zoals de gezondheid van de moeder, of de sociale omstandigheden en omgeving die samenhangen met een opiaatverslaving.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2026, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 maart 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14 mei 2026