

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 methadon, zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over sfincter van Oddi disfunctie als een klasse-effect van opioïden, acht het PRAC een causaal verband tussen methadon en sfincter van Oddi disfunctie ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van de producten die methadon bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over hyperalgesie uit de wetenschappelijke literatuur, acht het PRAC een causaal verband tussen methadon en hyperalgesie ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die methadon bevatten en die geïndiceerd zijn voor de behandeling van pijn, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over het onderzoeken van congenitale afwijkingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen bij kinderen geboren uit opiaatafhankelijke moeders, uit de wetenschappelijke literatuur en observationele studies, acht het PRAC een causaal verband tussen blootstelling aan methadon en aangeboren afwijkingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen bij kinderen geboren uit opiaatafhankelijke moeders ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die methadon bevatten, moet worden aangepast om het beschikbare bewijs weer te geven.

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 over methadon is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) methadon 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 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

De bestaande formulering van de betreffende waarschuwing moet, waar van toepassing, worden vervangen door het volgende (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Lever- en galaandoeningen

Methadon kan disfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet methadon met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse (SOC)Lever- en galaandoeningen, met een niet bekende frequentie:

Sfincter van Oddi disfunctie

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse (SOC)Maagdarmsstelselaandoeningen, met een niet bekende frequentie:

Acute pancreatitis

Bijsluiter:

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> als u een van de volgende symptomen ervaart tijdens het <innemen> <gebruik> van [productnaam].

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

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

*Indien een gelijkaardige formulering nog niet is geïmplementeerd, worden de volgende updates van de productinformatie aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)*

Rubriek 4.2

Bij onvoldoende pijnbestrijding moet de mogelijkheid van **hyperalgesie**, tolerantie of progressie van de onderliggende aandoening worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing moet worden toegevoegd:

Hyperalgesie

Zoals bij andere opioïden moet, in geval van onvoldoende pijnbestrijding als reactie op een verhoogde dosis methadon, de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. Een dosisverlaging of herbeoordeling van de behandeling kan aangewezen zijn.

Bijsluiter:

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> als u een van de volgende symptomen ervaart tijdens het <innemen> <gebruik> van [productnaam].

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

Gebruik tijdens de zwangerschap

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

*Elke bestaande formulering die aangeeft dat er geen verband is of dat er onvoldoende bewijs is voor een verband met aangeboren afwijkingen, moet worden vervangen door de volgende paragraaf (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**).*

In sommige observationele onderzoeken zijn congenitale afwijkingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen gemeld bij kinderen geboren uit vrouwen die tijdens de zwangerschap werden behandeld met methadon voor een opiaatgebruiksstoornis. Vanwege beperkingen in deze onderzoeken en verstorende 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 studies 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. Het is echter niet mogelijk om vast te stellen of dit werd veroorzaakt door methadongebruik of door andere factoren, zoals de gezondheid van de moeder, of de sociale omstandigheden en omgeving die samenhangen met opiaatverslaving.

Bijlage III

Tijdschema voor 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