

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for (virkestoffet/virkestoffene i henhold til oppføringen på EURD-listen) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om dysfunksjon i Oddis sfinkter som en klasseeffekt av opioider, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom levometadon og dysfunksjon i Oddis sfinkter i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder levometadon, skal endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data om hyperalgesi fra vitenskapelig litteratur anser PRAC at en årsakssammenheng mellom levometadon og hyperalgesi i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder levometadon indisert for smertebehandling, skal endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen om eksisterende medfødte misdannelser og nevrouviklingsmessig svekkelse hos barn født av opioidavhengige mødre, samt fra observasjonsstudier for metadon, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom levometadon og medfødte misdannelser og nevrouviklingsmessig svekkelse hos barn født av opioidavhengige mødre, i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder levometadon, skal endres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levometadon mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder levometadon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)

Dysfunksjon i Oddis sfinkter og sykdommer i lever og galleveier

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Eksisterende ordlyd i den aktuelle advarselen skal erstattes av følgende (**ny tekst understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreknet~~) når nødvendig.

Sykdommer i lever og galleveier

Levometadon kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker risikoen for symptomer i gallegangen og pankreatitt. Derfor må levometadon administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i gallegangen.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til under systemorganklasse Sykdommer i lever og galleveier med frekvensen Ikke kjent:

dysfunksjon i Oddis sfinkter

Følgende bivirkninger skal legges til under systemorganklasse Gastrointestinale sykdommer med frekvensen Ikke kjent:

akutt pankreatitt

Pakningsvedlegg:

- Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege <eller> <apotek> <eller sykepleier> dersom du opplever noen av følgende bivirkninger mens du <tar> <bruker> [produktnavn]

Kontakt lege hvis du opplever sterke smerter i øvre del av magen mws mulig stråling ut til ryggen, kvalme, oppkast eller feber, da dette kan være symptomer forbundet med betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) eller gallegangsystemet.

- Avsnitt 4.

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kjent (frekvens kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data)

Symptomer forbundet med betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) og gallegangsystemet (et problem som påvirker en lukkemuskel i tarmene kjent som Oddis sfinkter), f.eks. sterke smerter øver del av magen med mulig stråling ut til ryggen, kvalme, oppkast eller feber.

Hyperalgesi

Preparatomtale

Dersom en tilsvarende ordlyd ikke allerede er implementert, anbefales de følgende oppdateringene av produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og med fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket).

- Pkt. 4.2

I mangel på tilstrekkelig smertelindring skal muligheten for **hyperalgesi**, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.4

En advarsel skal legges til som følger:

Hyperalgesi

Som med andre opioider skal muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt levometadondose. En dosereduksjon eller gjennomgang av behandlingen kan være indisert.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege <eller> <apotek> <eller sykepleier> dersom du opplever noen av følgende bivirkninger mens du <tar> <bruker> [produktnavn]

Smerter eller økt smertefølsomhet (hyperalgesi) som ikke reagerer på høyere dosering av legemiddelet ditt.

Bruk under graviditet

Preparatomtale

- Pkt. 4.6

Eventuell eksisterende ordlyd som indikerer at det ikke er noen forbindelse eller utilstrekkelig bevis for en forbindelse med medfødte misdannelser, skal erstattes med følgende avsnitt (ny tekst **understreket og med fet skrift**).

Noen observasjonsstudier har rapportert om medfødte misdannelser og nevroutviklingsmessig svekkelse hos barn født av kvinner som ble behandlet med metadon mot opioidmisbruk under graviditet. På grunn av studienes begrensninger og tilleggsfaktorer som gjelder mor, familie eller sosiomiljømessige forhold forbundet med opioidbruksykdommer, kan det ikke trekkes noen konklusjoner vedrørende metadons bidrag.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Graviditet, amming og fertilitet

Noen studier har rapportert om fødselsdefekter eller nevroutviklingsmessige problemer (problemer med utviklingen i tidlig barndom) hos barn av mødre som brukte metadon under graviditeten for å behandle opioidavhengighet. Det er imidlertid ikke mulig å fastslå om dette skyldes metadonbruk eller andre faktorer som morens helse og sosiale og miljømessige forhold forbundet med opioidavhengighet.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2026 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	15. mars 2026
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	14. mai 2026