

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og begrunnelse for endringen av vilkårene i
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC angående den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for metadon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om dysfunksjon i Oddis sfinkter som en klasseeffekt for opioider, anser PRAC en årsakssammenheng mellom metadon og dysfunksjon i Oddis sfinkter som i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder metadon bør endres tilsvarende.

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

I lys av tilgjengelige data om undersøkelse av medfødte misdannelser og nevroutviklingsmessig svekkelse hos barn født av opioidavhengige mødre fra vitenskapelig litteratur og observasjonsstudier, anser PRAC en årsakssammenheng mellom metadoneksponering og medfødte misdannelser og nevroutviklingsmessig svekkelse hos barn født av opioidavhengige mødre som i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder metadon bør endres tilsvarende for å gjenspeile tilgjengelig dokumentasjon.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, er CMDh enig i PRACs overordnede konklusjoner og begrunnelser for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for metadon mener CMDh at nytte-risikoforholdet for legemidlet/legemidlene som inneholder metadon er uendret med forbehold om de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) bør varieres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i de relevante delene av produktinformasjonen (ny tekst er understreket og uthevet i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Dysfunksjon av Oddis sfinkter og lever- og galleveisforstyrrelser

Sammendrag av produktegenskaper

- pkt 4.4

Eksisterende ordlyd i den aktuelle advarselen bør erstattes med følgende (**ny tekst er understreket og uthevet med fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket) etter behov.

Lever- og galleveisforstyrrelser

Metadon kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Metadon må derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

- pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal inkluderes under Organklasser Lever- og galleveissykdommer med frekvens "Ikke kjent"

dysfunksjon av Oddis sfinkter

Følgende bivirkning skal inkluderes under Organklasser Gastrointestinale sykdommer med frekvens "Ikke kjent":

akutt pankreatitt

Pakningsvedlegg:

- Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

- Avsnitt 4

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

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

Hyperalgesi

Sammendrag av produktegenskaper

Dersom lignende ordlyd ikke allerede er brukt, anbefales følgende oppdateringer av produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og uthevet i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket).

Pkt 4.2

Ved fravær av tilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for **hyperalgesi**, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

pkt 4.4

En advarsel bør legges til som følger:

Hyperalgesi

Som med andre opioider, bør muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt dose metadon. Dosereduksjon eller ny vurdering av behandlingen kan være indisert.

Pakningsvedlegg:

- Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Smerter eller økt smertefølsomhet (hyperalgesi) som ikke responderer på en høyere dose av medisinen din.

Bruk under graviditet

Sammendrag av produktegenskaper

- Pkt 4.6

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

Visse observasjonsstudier har rapportert medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn født av kvinner behandlet med metadon for opioidbrukslidelse under graviditet. På grunn av studiebegrensninger og blanding av årsaksfaktorer knyttet til maternelle, familiære og sosiomiljømessige faktorer assosiert med opioidbrukslidelser, kan det imidlertid ikke trekkes noen konklusjoner med hensyn til metadons bidrag.

Pakningsvedlegg:

Avsnitt 2

Graviditet, amming og fertilitet

Visse studier har rapportert fødselsdefekter eller nevroutviklingsproblemer (problemer med tidlig barndomsutvikling) hos barn født av mødre som brukte metadon under graviditet for å behandle opioidavhengighet. Det er imidlertid ikke mulig å avgjøre om dette er forårsaket av metadonbruk eller andre faktorer som mors helse og sosiale og miljømessige forhold knyttet til opioidavhengighet.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av denne innstillingen

Tidsplan for gjennomføring av denne innstillingen

Vedtak av CMDh-innstilling:	januar 2026 CMDh-møte
Oversendelse til nasjonale kompetente myndigheter av oversettelsene av vedleggene til innstillingen:	15. mars 2026
Medlemsstatenes gjennomføring av innstillingen (innehaveren av markedsføringstillatelsens innsending av endringen):	14. mai 2026