

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande/-n för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för metadon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om Oddis sfinkterdysfunktion som en klasseffekt för opioider anser PRAC att ett orsakssamband mellan metadon och Oddis sfinkterdysfunktion åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller metadon ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om hyperalgesi från den vetenskapliga litteraturen anser PRAC att ett orsakssamband mellan metadon och hyperalgesi åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller metadon och är indicerade för behandling av smärta ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data från vetenskaplig litteratur och observationsstudier avseende medfödda missbildningar och utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning hos barn födda av opioidberoende mödrar anser PRAC att ett orsakssamband mellan exponering för metadon och medfödda missbildningar samt utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning hos barn födda av opioidberoende mödrar åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller metadon ska ändras för att återspegla tillgänglig evidens.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande/-n för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metadon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller metadon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännande/-n för försäljning ändras.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

**Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

## Oddis sfinkterdysfunktion och lever- och gallvägar

### Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Befintlig formulering av den aktuella varningen ska ersättas med följande (**ny text understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~) i förekommande fall.

### Lever- och gallvägar

**Metadon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, vilket ökar risken för symtom från gallvägarna och pankreatit. Metadon ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under SOC (organsystem) lever- och gallvägar med frekvensen "Ingen känd frekvens":

### Oddis sfinkterdysfunktion

Följande biverkning ska läggas till under SOC (organsystem) magtarmkanalen med frekvensen "Ingen känd frekvens":

### akut pankreatit

### Bipacksedel:

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare <eller> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> om du upplever något av följande symtom medan du <tar> <använder> [produktnamn]

**Kontakta läkare om du upplever svår smärta i övre delen av magen som eventuellt strålar ut mot ryggen, illamående, kräkningar eller feber, eftersom detta kan vara symtom som är förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) eller i gallvägarna.**

- Avsnitt 4

Andra möjliga biverkningar:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

**Symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna (ett tillstånd som påverkar en klaff (sfinkter) i tarmen, så kallad Oddis sfinkterdysfunktion), t.ex. svår smärta i övre delen av magen som eventuellt strålar ut mot ryggen, illamående, kräkningar eller feber.**

## Hyperalgesi

### Produktresumé

Om en liknande formulering inte redan har införts rekommenderas följande uppdateringar av produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken).

#### Avsnitt 4.2

Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

#### Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

### Hyperalgesi

**Som med andra opioider bör möjligheten till opioidinducerad hyperalgesi övervägas vid otillräcklig smärtkontroll som svar på en ökad dos av metadon. Dosreduktion eller översyn av behandlingen kan vara indicerad.**

### Bipacksedel:

- Avsnitt 2

### Varningar och försiktighet

Tala med din läkare <eller> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> om du upplever något av följande symtom medan du <tar> <använder> [produktnamn]

**Smärta eller ökad känslighet för smärta (hyperalgesi) som inte blir bättre trots en ökad dosering av ditt läkemedel.**

## Användning under graviditet

### Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Alla befintliga formuleringar som anger att det inte finns något samband eller otillräcklig evidens för samband med medfödda missbildningar ska ersättas med följande stycke (ny text understruken och i fetstil).

**Vissa observationsstudier har rapporterat medfödda missbildningar och utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning hos barn födda av kvinnor som behandlats med metadon för opioidbrukssyndrom under graviditet. På grund av studiernas begränsningar samt påverkan av maternella, familjära, sociala och miljömässiga faktorer kopplade till opioidbrukssyndrom kan dock inga slutsatser dras om metadons inverkan.**

## **Bipacksedel:**

### Avsnitt 2

Graviditet, amning och fertilitet

**Vissa studier har rapporterat fosterskador eller utvecklingsneurologiska problem (problem med tidig barndomsutveckling under barndomen) hos barn som föds av mödrar som använt metadon under graviditeten för att behandla opioidberoende. Det är dock inte möjligt att avgöra om detta orsakas av användning av metadon eller på andra faktorer, såsom moderns hälsa eller sociala och miljömässiga förhållanden kopplade till opioidberoende.**

### **Bilaga III**

**Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

### Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

|                                                                                                                                 |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:                                                                                        | Januari 2026 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                             | 15 mars 2026             |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 14 maj 2026              |