

 12. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metadon "2care4", tabletter 20 mg og 40 mg**

**0. D.SP.NR.**

30849

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metadon "2care4"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 20 mg tablet indeholder 20 mg methadonhydrochlorid.

Hver 40 mg tablet indeholder 40 mg methadonhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 20 mg tablet indeholder 142 mg lactosemonohydrat.

Hver 40 mg tablet indeholder 284 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

20 mg

Hvide eller næsten hvide, runde og flade tabletter med en diameter på 8 mm. Tabletterne er mærket ‘20’ på den ene side og har delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

40 mg

Hvide eller næsten hvide, runde og flade tabletter med en diameter på 10 mm. Tabletterne er mærket ‘40’ på den ene side og har delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

Metadon "2care4" er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doseringen bør justeres og evalueres på baggrund af virkningen hos den enkelte patient.

Nedenstående doseringsanbefalinger bør kun betragtes som vejledende ved iværksættelse af behandling med Metadon "2care4"og skal tilpasses til den enkelte patients behov for smertelindring. For at opnå fuld analgetisk virkning hurtigere kan Metadon "2care4" indledningsvis administreres med kortere doseringsinterval i en begrænset periode.

*Dosis til opioidnaive patienter*

Den sædvanlige startdosis af oral methadon hos patienter, som ikke allerede er blevet behandlet med opioider, er 5 mg 1-3 gange/dag. Metadon "2care4" fås også som 5 mg tabletter. Herefter titreres dosen langsomt for at opnå den ønskede virkning. Titreringen bør ske over flere uger. Startdosen bør evalueres nøje, inden dosisøgningen startes.

Da risikoen for meget alvorlige kardielle bivirkninger er dosisafhængig, bør den daglige dosis methadon normalt ikke overstige 100 mg/dag. Behandling med højere doser bør begrænses til læger med omfattende erfaring i methadonbehandling.

Det kan være nødvendigt med hyppigere administration i starten af behandlingen med methadon for at opretholde tilstrækkelig analgetisk virkning. I så tilfælde skal behandlingens virkning evalueres nøje, og der skal udvises stor forsigtighed for at undgå overdosering under hensyntagen til methadons lange eliminationshalveringstid.

Der er en øget risiko for alvorlige bivirkninger ved gentagen dosering, især hos opioidnaive patienter.

*Dosis til patienter, der ikke er opioidnaive*

Startdosis: 5-20 mg 2-3 gange/dag. Herefter titreres dosen langsomt i trin af 5 mg til højst 100 mg daglig. Om nødvendigt kan Metadon "2care4" 40 mg tabletter erstattes af eller kombineres med Metadon "2care4" 5 mg, 10 mg eller 20 mg tabletter.

Da risikoen for meget alvorlige kardielle bivirkninger er dosisafhængig, bør den daglige dosis methadon normalt ikke overstige 100 mg/dag. Behandling med højere doser bør begrænses til læger med omfattende erfaring i methadonbehandling.

Det kan være nødvendigt med hyppigere administration i starten af behandlingen med methadon for at opretholde tilstrækkelig analgetisk virkning. I så tilfælde skal behandlingens virkning evalueres nøje, og der skal udvises stor forsigtighed for at undgå overdosering under hensyntagen til methadons lange eliminationshalveringstid.

*Ældre*

Ældre bør behandles med forsigtighed og med en lavere dosis i starten.

*Pædiatrisk population*

Det frarådes at anvende Metadon "2care4" til børn, idet der ikke foreligger tilstrækkelige kliniske data til at fastlægge et velegnet doseringsregime.

*Andre tilstande*

Patienter med hypothyreoidisme, myksødem, urinrørsforsnævring, astma eller nedsat lungevolumen eller prostatahypertrofi skal have en lavere startdosis.

*Nedsat leverfunktion*

Der bør udvises forsigtighed, hvis Metadon "2care4"skal anvendes til patienter med nedsat leverfunktion. Hos patienter med levercirrose er metabolismen forsinket, og first pass-effekten er reduceret. Dette kan resultere i højere plasmaniveauer af methadon. Metadon "2care4" bør administreres i en lavere dosis end den anbefalede dosis, og patientens kliniske respons bør anvendes som vejledning ved den videre dosering.

*Nedsat nyrefunktion*

Der bør udvises forsigtighed, hvis methadon anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Doseringsintervallet bør forlænges til mindst 32 timer, hvis GFR er 10-50 ml/min, og til mindst 36 timer, hvis GFR er lavere end 10 ml/min, hvis methadon tages én gang daglig til substitutions-/vedligeholdelsesbehandling af abstinenssymptomer.Det anbefales at anvende en lavere startdosis af methadon og langsommere dosistitrering på baggrund af det kliniske respons og graden af nyreinsufficiens.

Doseringsintervallet bør forlænges til mindst 8 timer, hvis den glomerulære filtrations­hastighed (GFR) er 10-50 ml/min, og til mindst 12 timer, hvis GFR er lavere end 10 ml/min, hvis methadon tages flere gange daglig mod smerter. Det anbefales at anvende en lavere startdosis af methadon og langsommere dosistitrering på baggrund af det kliniske respons og graden af nyreinsufficiens.

**Administration**

Dette lægemiddel er kun til oral anvendelse og må ikke injiceres.

*Behandlingsmål og seponering*

Inden behandling med Metadon "2care4" påbegyndes, skal der aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, sammen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doserne, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med methadon, kan det være tilrådeligt at gradvist nedtrappe dosis for at forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Respirationsdepression.

Akut obstruktiv luftvejssygdom.

Samtidig administration af MAO-hæmmere eller administration inden for to uger efter afslutning af MAO-hæmmerbehandling.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret om tilfælde af QT-forlængelse og torsades de pointes under behandling med methadon, især ved brug af høje doser (> 100 mg/dag). Methadon bør administreres med forsigtighed hos patienter, der har risiko for at udvikle forlænget QT-interval, f.eks. i tilfælde af:

- QT-forlængelse i anamnesen

- fremskreden hjertesygdom,

- samtidig behandling med lægemidler, der kan forårsage QT-forlængelse,

- samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere,

- iskæmisk hjertesygdom og leversygdom

- elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi)

Der bør gennemføres ekg-målinger hos alle patienter inden opstart af analgetisk behandling samt ved steady state, hvis der er andre samtidige risikofaktorer for QT-forlængelse, og hos ældre patienter, hvis doseringen af methadon overstiger 50 mg/dag. Der bør også gennemføres ekg-målinger hos alle patienter inden opstart af behandlingen og ved steady state inden dosisøgninger, der overstiger 100 mg methadon/dag.

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Det anbefales at monitorere patienterne nøje, især ved opstarten og i det tidlige behandlingsforløb, hvor patienterne kan udvikle tegn på stofafhængighed og/eller stofmisbrug. Regelmæssige konsultationer bør overvejes i det tidlige behandlingsforløb for at sikre god compliance og vurdere patientens potentielle stofafhængighed/-misbrug hos højrisikopatienter. Hos patienter med stofmisbrug i anamnesen bør der anvendes lavere startdoser ledsaget af regelmæssig kontrol for at sikre god compliance, inden dosis øges.

Som med andre opioider kan tolerance, fysisk og/eller psykologisk afhængighed udvikle sig ved gentagen administration af methadon.

Når Metadon "2care4" anvendes til behandling af smerter, kan gentagen brug af det føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandlingen kan øge risikoen for at udvikle OUD.

Før behandling med Metadon "2care4" påbegyndes og under behandlingen, skal behandlingsmål og seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risici og tegn på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienterne rådes til at kontakte lægen.

Forkert brug eller forsætligt misbrug af Metadon "2care4" kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelse øges hos patienter med en personlig eller en familieanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrugsforstyrrelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. større depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om nye recepter). Dette omfatter gennemgangen af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en specialist i afhængighed overvejes.

Forsigtighedsreglerne for brug af methadon er de samme som dem, der gælder for opiater generelt.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der møder op på klinikken med CSA, skal det overvejes at reducere den samlede opioiddosering.

Akutte astmaanfald, svær obstruktiv lungesygdom, cor pulmonale, nedsat respirationsreserve, hypoksi og hyperkapni er relative kontraindikationer. Hvert tilfælde skal vurderes individuelt.

Samtidig administration af andre opiater, alkohol, barbiturater, benzodiazepiner og andre stærke, sederende psykoaktive lægemidler kan forstærke virkningen og bivirkningerne af methadon og bør undgås.

Samtidig behandling med narkotiske antagonister eller blandede agonister/antagonister bør undgås (undtagen ved behandling af overdosering), da det kan forårsage abstinenssymptomer hos patienter med fysisk afhængighed.

I starten af dosisøgningsperioden skal patienten monitoreres for potentielle abnorme reaktioner eller bivirkninger efter administrationen. Patienten har øgede serumniveauer i op til 2 timer, og det er vigtigt at observere for mulige overdoseringsreaktioner eller andre farlige/alvorlige reaktioner.

*Binyrebarkinsufficiens:* Opioidanalgetika kan forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, der kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symptomer på binyrebarkinsufficiens kan omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, voldsom træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.

Methadon bør anvendes med forsigtighed ved nedsat nyre- eller leverfunktion. Metabolismen af methadon kan være reduceret ved nedsat leverfunktion, og det kan være nødvendigt at justere dosen (se pkt. 4.2). Der skal administreres en lavere startdosis til patienter med hypothyreoidisme, myksødem (lægemidlet kan øge risikoen for respirationsdepression og langvarig CNS-depression), nedsat nyrefunktion (øget risiko for krampeanfald), nedsat leverfunktion (opioider metaboliseres i leveren), astma eller nedsat lungevolumen (lægemidlet kan hæmme vejrtrækningsrefleksen og øge modstanden i luftvejene), urinrørsforsnævring eller prostatahypertrofi (lægemidlet kan forårsage urinretention) (se pkt. 4.2).

Der skal udvises stor forsigtighed i tilfælde af potentielt hovedtraume eller tilstande med øget intrakranielt tryk. Methadon bør ikke anvendes til patienter med intestinal pseudo-obstruktion, akut abdomen og inflammatorisk tarmsygdom.

Hos patienter med nyresten eller galdesten kan det være nødvendigt at give forebyggende atropin eller andre spasmolytika.

Ældre patienter og patienter med kardiovaskulær sygdom har øget risiko for hypotension og synkope.

*Nedsat niveau af kønshormoner og forhøjet prolactin:* Langvarig brug af opioidanalgetika kan være forbundet med nedsatte niveauer af kønshormoner og forhøjet prolactin. Symptomerne omfatter nedsat libido, impotens eller amenoré.

*Hypoglykæmi:* Der er observeret hypoglykæmi i forbindelse med overdosering eller dosisøgning af methadon. Regelmæssig monitorering af blodglucose anbefales ved dosisøgning (se pkt. 4.8 og 4.9).

Pædiatrisk population

Børn er mere følsomme end voksne, og derfor kan der opstå forgiftning med meget lave doser. Når methadon anvendes i hjemmet, skal det opbevares på et sikkert sted, der er utilgængeligt for børn, for at undgå, at børn indtager lægemidlet utilsigtet.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner

*P-glykoproteinhæmmere*

Methadon er et substrat for p-glykoprotein; alle lægemidler, der hæmmer p-glykoprotein (f.eks. kinidin, verapamil, ciclosporin), kan derfor øge serumkoncentrationen af methadon. Den farmakodynamiske virkning af methadon kan også forøges som følge af øget passage gennem blod-hjerne-barrieren.

*CYP3A4-induktorer*

Methadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). CYP3A4-induktion øger eliminationen af methadon og fører til nedsat plasmaniveau. Induktorer af dette enzym (barbiturater, carbamazepin, phenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolacton, dexamethason, *Hypericum perforatum* (perikon))kan inducere den hepatiske metabolisme. Eksempel: Efter tre ugers behandling med 600 mg efavirenz daglig var den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration og AUC nedsat med henholdsvis 48 % og 57 % hos patienter i behandling med methadon (35-100 mg daglig).

Konsekvenserne af enzyminduktion er mere udtalte, hvis induktoren administreres efter opstart af behandling med methadon. Der er rapporteret om abstinenssymptomer som følge af sådanne interaktioner, og det kan derfor være nødvendigt at øge methadondosen. Hvis behandlingen med en CYP3A4-induktor bliver seponeret, bør methadondosen reduceres.

*Serotonerge lægemidler*

Der kan forekomme serotoninsyndrom ved samtidig administration af methadon og pethidin, monoaminooxidase (MAO)-hæmmere og serotonerge præparater, såsom selektive serotoningenoptagshæmmer (SSRI), serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) og tricykliske antidepressiver (TCA). Symptomerne på serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental tilstand, autonom instabilitet, neuromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

*CYP3A4-hæmmere*

Methadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). CYP3A4-hæmning reducerer eliminationen af methadon. Samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (f.eks. cannabinoider, clarithromycin, delavirdin, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, grapefrugtjuice, itraconazol, ketoconazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon og telitromycin) kan øge plasmakoncentrationen af methadon. Hvis sådanne lægemidler ordineres til patienter i vedligeholdelsesbehandling med methadon, skal der tages højde for risikoen for overdosering.

Fluoxetin øger koncentrationen af R-methadon som følge af CYP2D6-hæmning.

*Lægemidler, der påvirker urinens surhedsgrad*

Methadon er en svag base. Stoffer, der øger urinens surhedsgrad (såsom ammoniumchlorid og ascorbinsyre), kan øge den renale clearance af methadon. Patienter i behandling med methadon bør rådes til at undgå produkter indeholdende ammoniumchlorid (salmiak).

*Samtidig behandling af hiv-infektion*

Visse proteasehæmmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/saquinavir) reducerer tilsyneladende serumniveauet af methadon. Plasmaniveauet af zidovudin (en nukleosidanalog) stiger ved brug af methadon, både efter oral og intravenøs administration af zidovudin. Stigningen er mere markant, når zidovudin gives oralt, end når det gives intravenøst. Disse observationer skyldes højst sandsynligt hæmning af glukuronideringen af zidovudin og deraf følgende nedsat elimination af zidovudin. Under behandlingen med methadon skal patienterne monitoreres nøje for tegn på toksiske virkninger af zidovudin, som potentielt kan nødvendiggøre dosisreduktion af zidovudin.

*Didanosin og stavudin*

Methadon forsinker absorptionen og øger first pass-metabolismen af stavudin og didanosin, hvilket resulterer i nedsat biotilgængelighed af stavudin og didanosin.

Methadon kan fordoble serumniveauet af desipramin, et CYP2D6-substrat. CYP2D6-hæmning kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres via dette enzym. Disse omfatter visse tricykliske antidepressiva (f.eks. clomipramin, nortriptylin og desipramin), phentiazin-neuroleptika (f.eks. perphenazin og thioridazin), risperidon, atomoxetin, visse type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flecainid) og metoprolol. Tamoxifen er et prodrug, der kræver metabolisk aktivering via CYPD6. Tamoxifen har en vigtig aktiv metabolit, endoxifen, som dannes via CYP2D6, og som bidrager væsentligt til tamoxifens virkning. CYP2D6-hæmning på grund af methadon kan forårsage nedsat plasmaniveau af endoxifen.

Farmakodynamiske interaktioner

*Opioidantagonister*

Naloxon og naltrexon modvirker virkningen af methadon og inducerer abstinenser.

*CNS-depressiva*

Lægemidler med sederende virkning på centralnervesystemet kan forårsage øget respirationsdepression, hypotension, stærk sedering eller koma, og det kan derfor være nødvendigt at reducere dosen af det ene eller begge lægemidler. Methadon elimineres langsomt, hvilket giver anledning til en langsom toleransudvikling i forbindelse med methadonbehandling, og hver dosisøgning kan give anledning til symptomer på respirationsdepression efter 1-2 uger. Dosisjusteringer skal derfor foretages med forsigtighed, og dosen skal øges gradvist under tæt observation.

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosering, respirationsundertrykkelse og død.

*Motilitetshæmmende midler*

Samtidig brug af methadon og motilitetshæmmende midler (loperamid og diphenoxylat) kan resultere i svær obstipation og øge de CNS-hæmmende virkninger. Opioidanalgetika i kombination med antimuskarinergika kan forårsage svær obstipation eller paralytisk ileus, især ved langvarig brug.

*QT-forlængelse*

Methadon bør ikke kombineres med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet, såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flecainid), antipsykotika (thioridazin, haloperidol, sertindol, phenothiaziner), antidepressiva (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erythromycin, clarithromycin).

*MAO-hæmmere*

Samtidig administration af MAO-hæmmere kan resultere i øget CNS-hæmning, svær hypotension og/eller apnø. Methadon bør ikke gives i kombination med MAO-hæmmere eller inden for to uger efter administration af MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

*Cannabidiol*

Samtidig administration af cannabidiol kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af

methadon.

Opioidanalgetika forsinker ventrikeltømningen, så visse prøveresultater bliver ugyldige. Passagen af technetium Tc 99m-disofenin til tyndtarmen kan blive forhindret, og aktiviteten af plasmaamylase og plasmalipase kan stige, fordi opioidanalgetika kan forårsage forsnævring af sfinkter Oddi og øget tryk i galdegangen; disse virkninger fører til forsinket visualisering og ligner dermed obstruktion af galdegangen. Den diagnostiske værdi af bestemmelsen af disse enzymer kan være forringet i op til 24 timer efter administration af lægemidlet. Trykket i cerebrospinalvæsken (CSF) kan være øget; denne virkning er sekundær til kuldioxidretention som følge af respirationsdepression.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Begrænsede data vedrørende brug af methadon hos gravide kvinder viser ingen øget risiko for medfødte misdannelser. Der kan ses abstinenssymptomer/respirationsdepression hos nyfødte, hvis mødre har fået kronisk behandling med methadon i graviditeten. En QT-forlængende virkning efter maternel methadoneksponering kan ikke udelukkes, og der før gennemføres et ekg med 12 afledninger, hvis det nyfødte barn har bradykardi, takykardi eller uregelmæssige hjertefrekvens. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det frarådes generelt at afgifte patienten, især efter 20. graviditetsuge. Vedligeholdelsesbehandling med methadon anbefales i stedet. Det frarådes at anvende methadon umiddelbart inden og efter fødslen på grund af risikoen for neonatal respirationsdepression.

Amning

Methadon udskilles i modermælk i små mængder. Beslutningen om at anbefale amning bør tage hensyn til rådgivning fra en speciallæge, og det bør overvejes, om kvinden er på en stabil vedligeholdelsesdosis af methadon, ligesom der bør tages højde for en eventuel fortsat brug af illegale stoffer. Hvis amning overvejes, bør methadondosen være så lav som muligt. Den ordinerende læge bør råde ammende kvinder til at overvåge spædbarnet for sedation og åndedrætsbesvær og at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis dette opstår. Selvom mængden af methadon, der udskilles i modermælken, ikke er tilstrækkelig til at undertrykke abstinenssymptomer hos ammede spædbørn fuldstændigt, kan det mindske sværhedsgraden af neonatalt abstinenssyndrom. Hvis det er nødvendigt at standse amning, skal dette gøres gradvist, da abrupt ammestop kan øge abstinenssymptomer hos spædbarnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Methadon påvirker de psykomotoriske funktioner, indtil patienten er blevet stabiliseret på et passende niveau. Derfor bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før stabiliseringen er nået.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne ved methadonbehandling er stort set de samme som dem, der ses ved behandling med andre opioider. De mest almindelige bivirkninger er kvalme og opkastning, som ses hos cirka 20 % af patienterne.

Den mest alvorlige bivirkning er respirationsdepression, som kan opstå i stabiliseringsfasen. Der er set apnø, shock og hjertestop.

Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed. Hyppighedskategorierne er: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000);meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-****klasse** | **Meget almindelig****(≥ 1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  | Reversibel trombocytopeni er indberettet hos opioidpatienter med kronisk hepatitis.  |
| Metabolisme og ernæring |  | Væske-retention. | Anoreksi. |  | Hypokaliæmi, hypo-magnesiæmi, hypoglykæmi. |
| Psykiske forstyrrelser |  | Eufori, hallucinationer. | Dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsat libido. |  | Afhængighed, humørændring. |
| Nervesystemet |  | Sedering. | Hovedpine, synkope. |  |  |
| Øjne |  | Sløret syn, miosis. |  |  |  |
| Øre og labyrint |  | Vertigo. |  |  |  |
| Hjerte |  |  |  | Bradykardi, palpitationer, tilfælde af forlænget QT-interval og torsades de pointes er rapporteret ved behandling med methadon, især ved brug af høje doser. | Hjertestop, ventrikulær arytmi, ventrikel-flimmer, ventrikulær takykardi. |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Ansigtsrødme, hypotension. |  | Postural hypotension. |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Lungeødem, respirations-depression. |  | Central søvn-apnøsyndrom |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning. | Obstipation. | Mundtørhed, glossitis. |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Galdegangs-dyskinesi. |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Forbigående udslæt, øget svedtendens. | Pruritus, urticaria, andet udslæt og i meget sjældne tilfælde blødende urticaria. |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Urinretention og antidiuretisk virkning. |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Nedsat potens og amenorré. |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Træthed. | Ødem i nedre ekstremiteter, asteni, ødem. |  | Pludselig død, hypotermi. |
| Undersøgelser |  | Vægtøgning. |  |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Svær overdosering er kendetegnet ved respirationsdepression, ekstrem døsighed progredierende til stupor eller koma, maksimal pupilforsnævring, slaphed i skeletmuskulaturen, kold og fugtig hud og undertiden bradykardi og hypotension. Apnø, kardiovaskulært svigt, hjertestop og død kan forekomme i alvorlige tilfælde af overdosering. Hypoglykæmi er rapporteret.

Der er blevet observeret toksisk leukoencefalopati med en methadon-overdosering.

Behandling

Luftvejene skal sikres ved hjælp af assisteret eller kontrolleret ventilation.

Det kan være nødvendigt at anvende opioidantagonister, men eftersom virkningsvarigheden af methadon er lang (36-48 timer), og virkningsvarigheden af den mest almindeligt anvendte antagonist, naloxon, kun er 1-3 timer, skal behandlingen gentages om nødvendigt. Der må ikke gives antagonister, medmindre der er tegn på respirationssvigt eller bevidstløshed. Hvis patienten er fysisk afhængig af narkotika, kan administration af en antagonist forårsage akutte abstinenssymptomer. Det bør om muligt undgås at anvende antagonister hos sådanne patienter, men hvis det viser sig at være nødvendigt at administrere antagonister på grund af svær respirationsdepression, skal der udvises stor forsigtighed, og antagonistdosen skal være lav, hvis der mistanke om methadonforgiftning.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod opioidafhængighed, ATC-kode: N07BC02

Methadon er et opioid, der tilhører samme gruppe som morfin. Stoffet har en agonistvirkning på opioidreceptorerne i hjernen, knoglemarven og nervesystemet med høj affinitet for µ-receptorerne og en vis affinitet for ϭ- og κ-receptorerne. Methadon virker på omtrent samme måde som morfin, men den sederende virkning er mindre udtalt. Brug af methadon kan reducere eller ophæve virkningen af andre opioider. Methadon kan gives oralt under forsigtig titrering uden at fremkalde eufori men blot en ”normal” tilstand i 24-32 timer, hvorefter abstinenserne tiltager, medmindre der administreres en ny dosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden er over 80 %. Der opnås steady state-koncentrationer i løbet af 5-7 dage.

Fordeling

Distributionsvoluminet er 5 l/kg. Methadon bindes primær til surt alfa-1-glykoprotein, men også til albumin og andre plasma- og vævsproteiner. Plasma:fuldblodsratioen er cirka 1:3. Methadon fordeles til vævene med højere koncentrationer i leveren, lungerne og nyrerne end i blodet.

Biotransformation

Katalyseres primært via CYP3A4, men CYP2D6 og CYP2B6 bidrager også i mindre omfang. Metabolismen består primært af N-demethylering, som frembringer de vigtigste metabolitter: 2-ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP) og 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrrolidin (EMDP), som begge er inaktive. Hydroxylering til methanol efterfulgt af N-demethylering til normetadol sker også i en vis grad. Der sker også andre metaboliske reaktioner, og der er mindst otte kendte metabolitter.

Elimination

Eliminationshalveringstid: enkeltdosis 10-25 timer. Gentagen dosering: 13-55 timer. Plasmaclearance er cirka 2 ml/min/kg. Cirka 20-60 % af dosen elimineres via urinen i løbet af 96 timer (cirka 33 % i uomdannet form, cirka 43 % som EDDP og cirka 5-10 % som EMDP). Eliminationen af uomdannet methadon i urin er pH-afhængig og stiger i takt med stigende urinsurhedsgrad. Cirka 30 % af dosen elimineres via fæces, men denne andel er som regel lavere ved højere doser. Cirka 75 % af det eliminerede stof findes i uomdannet form.

Særlige populationer

Der er ingen betydelige forskelle i farmakokinetikken hos mænd og kvinder. Hos ældre (> 65 år) er eliminationen af methadon kun nedsat i en vis grad.

På grund af øget eksponering bør der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Methadon i høje doser forårsagede misdannelser hos murmeldyr, hamstre og mus. De fleste af rapporterne omhandlede eksencefali og defekter i centralnervesystemet. Der blev undertiden set rachischisis i cervikalregionen hos mus. Der blev set manglende lukning af neuralrøret i kyllingeembryoer. Methadon var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Der blev desuden set et nedsat antal unger hos rotter og øget mortalitet, væksthæmning, neurologiske adfærdsmæssige virkninger og nedsat hjernevægt hos ungerne. Der blev set reduceret ossifikation af fingre/tæer, sternum og kranium hos mus, og antallet af fostre pr. kuld var nedsat. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Pregelatineret majsstivelse

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 60 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 mg

*Al/PVC/PVDC-blister*

Pakningsstørrelser: 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 og 100 stk.

*Hvid HDPE-beholder med PP Random Copolymer børnesikret låg*

Pakningsstørrelser: 25, 100 og 200 stk.

40 mg

*Hvid HDPE-beholder med PP Random Copolymer børnesikret låg*

Pakningsstørrelser: 25 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 59904

40 mg: 59905

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. august 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. juli 2024