

11. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metadon "Dne Pharma", tabletter**

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

31372

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metadon "Dne Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg methadonhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 53,862 mg lactose (som monohydrat) og 6,075 mg saccharoseukrose.

10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg methadonhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 107,726 mg lactose (som monohydrat) og 12,150 mg saccharoseukrose.

20 mg

Hver tablet indeholder 20 mg methadonhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 107,726 mg lactose (som monohydrat) og 12,150 mg saccharoseukrose.

40 mg

Hver tablet indeholder 40 mg methadonhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 215,451 mg lactose (som monohydrat) og 24,300 mg saccharoseukrose.

60 mg

Hver tablet indeholder 60 mg methadonhydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 323,177 mg lactose (som monohydrat) og 36,450 mg saccharoseukrose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

5 mg

Hvid til råhvid, rund tablet med en diameter på 7,1 ± 0,2 mm og en tykkelse på 2,8 ± 0,5 mm. Den ene side er konveks og præget med 5. Den anden side har delekærv.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

10 mg

Hvid til råhvid, rund tablet med en diameter på 9,2 ± 0,2 mm og en tykkelse på 3,9 ± 0,5 mm. Den ene side er konveks og præget med 10. Den anden side har delekærv.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

20 mg

Hvid til råhvid, aflang, bikonveks tablet med en længde på 13,5 ± 0,2 mm, en bredde på 5,5 ± 0,2 mm og en tykkelse på 3,6 ± 0,5 mm. Den ene side er er præget med 20. Den anden side har delekærv.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

40 mg

Hvid til råhvid, rund tablet med en diameter på 12,1 ± 0,2 mm og en tykkelse på 4,8 ± 0,6 mm. Den ene side er konveks og præget med 40. Den anden side har krydsdelekærv.

Tabletten kan deles i to eller fire lige store doser.

60 mg

Hvid til råhvid, oval, bikonveks tablet med en længde på 17,5 ± 0,2 mm, en bredde på 9,0 ± 0,2 mm og en tykkelse på 6,2 ± 0,8 mm. Den ene side er er præget med 60. Den anden side har delekærv.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vedligeholdelsesbehandling af opioidafhængige voksne patienter ≥ 18 år sideløbende med medicinsk og psykologisk behandling samt social rehabilitering.

Substitutionsbehandling med methadon skal udføres af en læge med erfaring i opiat-/opioid­afhængighed. Behandlingen skal fortrinsvis ske på behandlingssteder, der er specialiseret i behandling af opiat-/opioidafhængighed.

I tilfælde af receptudskrivning skal lægen sikre sig, at risikoen for at patienten udsættes for fare (selvskade eller udefrakommende skade) som følge af udlevering af substitutionsproduktet så vidt muligt udelukkes, og at patienten selv anvender det ordinerede lægemiddel som tilsigtet.

I tilfælde af misbrug eller upassende anvendelse fra patientens side, skal lægemiddel­ordinering til hjemmebrug straks ophøre.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Den sædvanlige startdosis er 10-30 mg. Til patienter med høj opioidtolerans er startdosis 25-40 mg. Dosis øges i trin på 10 mg ad gangen over 3 uger, sædvanligvis til 70 eller 80 mg pr. dag. Efter en anbefalet stabiliseringsperiode på 4 uger justeres dosis, indtil patienten ikke har nogen rusafhængighed og ikke udviser kliniske tegn på psykomotoriske funktionsforstyrrelser eller abstinenssymptomer. Den sædvanlige dosis er 60-120 mg methadon dagligt, men nogle patienter kan have brug for højere doser. Doseringen bør fastlægges på baggrund af en klinisk vurdering og understøttes af opfølgende kontroller af serumniveauerne. Den kliniske vurdering er af stor betydning. Methadon administreres sædvanligvis én gang dagligt. Ved hyppigere indgivelse er der en risiko for ophobning og overdosering. Doser over 100 mg/dag er især forbundet med en øget risiko for QT-forlængelse, torsades de pointes og hjertestop.

Det er derfor nødvendigt med et EKG inden behandlingsstart, 2 uger efter behandlingsstart, før dosis øges og mindst én gang årligt.

Patienten skal observeres i forbindelse med dosisøgninger, så utilsigtede reaktioner bliver opdaget. Patientens serumniveau stiger i op til 2 timer, og det er vigtigt, at tegn på overdosering eller andre alvorlige/ubehagelige reaktioner bliver opdaget.

Nogle patienter udvikler autoinduktion, hvilket forårsager en hurtigere nedbrydning af lægemidlet i kroppen. I sådanne tilfælde skal dosis øges en eller flere gange for at opretholde den optimale virkning. Hvis methadonbehandlingen er seponeret, og det planlægges at skifte til sublingual buprenorphin (især i kombination med naloxon), bør methadondosis først nedsættes til 30-50 mg/dag for at undgå abstinenssymptomer, der er forårsaget af buprenorphin/naloxon. Efter methadon-seponering skal der ventes mindst 24 timer eller indtil forekomsten af abstinenssymptomer (f.eks. 48-72 timer) for at lade receptorerne være frie og muliggøre en jævn konvertering til buprenorphin.

Ældre patienter

Methadon har en lang plasmahalveringstid, hvilket kan føre til ophobning, især hvis nyrefunktionen er begrænset. Som ved andre opioider kan methadon forårsage forvirring hos denne aldersgruppe og nøje overvågning anbefales derfor (se pkt. 4.4).

Børn og unge under 18 år

Det frarådes at anvende methadon til denne aldersgruppe, det der ikke foreligger tilstrækkelige kliniske data til at fastlægge et velegnet doseringsregime. Børn er desuden særligt følsomme over for methadons respirationsdepressive og centralt dæmpende virkning.

Nedsat leverfunktion

Der skal udvises særlig omhu, når methadon anvendes til patienter med leverfunktions­forstyrrelse, da disse patienter nedbryder methadon langsommere end øvrige patienter. Methadon skal gives i en lavere end normal anbefalet dosis, og patientens respons skal anvendes som retningslinje for yderligere påkrævet dosering (se også pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed, hvis methadon anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis skal nedsættes afhængigt af nyrefunktionen.

Seponering af behandling

Behandlingen skal seponeres, hvis virkningen er utilstrækkelig, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen. Virkningen skal evalueres i henhold til de nationale retningslinjer.

Hvis behandlingen skal seponeres, skal det ske ved gradvis dosisreduktion. Dosis kan nedsættes relativt hurtig i begyndelsen, men den skal nedsættes langsomt i slutfasen (fra 20 mg dagligt og nedefter).

**Indgivelsesmåde**

Dette lægemiddel er kun til oral anvendelse og må ikke injiceres. Lægen skal oplyse patienten om, at oral brug er den eneste effektive og sikre måde at anvende lægemidlet. Lægemidlet skal tages på samme tidspunkt hver dag.

Tablettene kan tages hele eller let opløses i vand, appelsinjuice eller æblejuice. Opløsningerne er beregnet til øjeblikkelig indtagelse (f.eks. ved abstinensbehandling som gives af farmaceut).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig administration af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller administration inden for to uger efter afslutning af behandling med MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).
* Respirationsdepression, især cyanose og kraftigt bronchialsekret.
* Akut obstruktiv lungesygdom eller astmaanfald.
* Kendt eller mistanke om paralytisk ileus.

Narkotiske antagonister eller narkotiske agonister/antagonister (f.eks. pentazocin og buprenorphin) må ikke anvendes under substitutionsbehandling undtagen til behandling af overdosering.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling skal ske med stor forsigtighed i de følgende situationer

* Højrisikopatienter: Selvmordsforsøg med opiater, især i kombination med tricykliske antidepressiva, alkohol og andre CNS-aktive stoffer, kan være en del af det kliniske afhængighedsmønster. Individuel evaluering og behandlingsplanlægning inkl. indlæggelse på hospital bør overvejes for patienter, som fortsat udviser ukontrolleret brug af narkotika og vedvarende højrisiko-adfærd til trods for tilstrækkelig farmakoterapi.
* Akutte abdominale tilstande. Som det er tilfældet med andre μ-agonister, kan behandling med methadon vanskeliggøre diagnosticeringen eller det kliniske forløb hos patienter med akutte abdominale tilstande. Patienter med tegn på akutte abdominale tilstande under substitutionsbehandling skal derfor overvåges nøje, indtil der stilles en diagnose.
* Mistanke om eller QT-forlængelse i anamnesen eller elektrolytforstyrrelser, især hypokalæmi.

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Methadon er afhængighedsskabende og kan forårsage afhængighed i tilfælde af længere tids anvendelse og gentagen brug. Der forekommer både fysisk og psykisk afhængighed samt tolerans. Methadon kan forårsage somnolens og nedsat bevidsthed. Der kan forekomme tolerans over for disse virkninger efter gentagen brug.

Abrupt seponering af behandlingen kan føre til abstinenssyndrom.

Methadon må kun anvendes af autoriserede læger til behandling af opiat-/opioidafhængige patienter, da den almindelige dosis, der anvendes til substitutionsbehandling, kan føre til svær rus, der kan kulminere i død hos patienter uden opiattolerance.

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

Forkert brug eller forsætligt misbrug af Metadon "Dne Pharma" 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.

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.

Motilitetsrelateret mavetarmlidelse

Opioider herunder methadon kan forårsage forstoppelse, hvilket er særlig farligt hos patienter med svær leverinsufficiens. Der skal derfor iværksættes foranstaltninger til at undgå forstoppelse tidligt i forløbet.

Forholdsregler

*Særlig lægelig kontrol er påkrævet i tilfælde af*

* hypotension med hypovolæmi,
* galdegangsforstyrrelser
* obstruktive og inflammatoriske tarmlidelser
* prostatahypertrofi med residualurin,
* mistanke om eller QT-forlængelse i anamnesen (som også kan være forårsaget af indgivelse af andre lægemidler) eller elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi,
* klinisk relevant bradykardi,
* fremskreden eller iskæmisk hjertesygdom,
* anamnese med ledningsforstyrrelser i hjertet,
* behandling med Klasse I og Klasse III antiarytmika,
* graviditet og amning (se pkt. 4.6),
* nedsat bevidsthed,
* samtidig brug af andre CNS- eller respirationsdepressiva,
* lidelser, hvor respirationsdepression skal undgås,
* forøget intrakranielt tryk,
* påbegyndelse eller seponering af en antiretroviral behandling, da antiretrovirale stoffer kan sænke eller øge methadonniveauet (se pkt. 4.5),
* pankreatit,
* samtidig behandling med cytochrom P450 CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5),
* krampeanfald,
* hypotyroidisme,
* Addisons sygdom,
* chok,
* myasthenia gravis.

Patienter med hypotyreose, myxødema, urinrørsforsnævring, astma eller nedsat lungevolumen eller prostatahypertrofi skal have en lavere startdosis.

*Særlige risici hos patienter, der får substitutionsbehandling*

* Methadon har potentiale for misbrug og afhængighed på samme måde som for andre kraftigt virkende opioider.
* Under substitutionsbehandling er det nødvendigt med periodiske urinprøver for at teste tilstedeværelsen af opiater (endda kvantitativ analyse), barbiturater, methaqualon og benzodiazepiner og om nødvendigt for tilstedeværelse af kokain og amfetaminer og deres metabolitter. Der henvises til det juridiske grundlag for de respektive nationale bekendtgørelser.
* I tilfælde af høje daglige doser er det nødvendigt med omhyggelig medicinsk overvågning med hensyn til somatiske og psykiske lidelser.
* Behandling med opioidantagonister fører til abstinenssymptomer.
* Seponering af behandlingen skal altid udføres gradvist for at undgå abstinenssymptomer (se pkt. 4.2).

*Binyrebarksufficiens*

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.

*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 pkt. 4.9)

*Risiko ved samtidig brug af sedativer som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig anvendelse af Methandon "G.L. Pharma" og sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse sedativa forbeholdes patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Metadon "Dne Pharma" samtidig med sedativa, skal den lavest effektive dosis anvendes, og behandlingens varighed skal være så kort som muligt.

Patienterne bør overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at oplyse patienter og deres omsorgsgivere om at være opmærksomme på sådanne symptomer (se pkt. 4.5).

*Hjertearytmi*

*In vivo*- og *in vitro*-forsøg har vist, at methadon blokerer hjertets kaliumkanaler og forlænger hjertets repolarisering (dvs. QT-intervallet). Under behandling med methadon blev der observeret en forlængelse af QT-intervallet og alvorlige arytmier (torsade de pointes), der ser ud til at forekomme oftere ved højere doser.

Særlig forsigtighed og omhyggelig overvågning anbefales til patienter med risiko for forlængede QT-intervaller (for eksempel hjertehypertrofi, samtidig brug af diuretika, hypokalæmi, hypomagnesæmi), patienter med langvarig polarisering af hjertet i anamnesen, patienter der tager lægemidler som påvirker hjertets polarisering eller methadonnedbrydning samt patienter med øget risiko for arytmi.

I princippet skal alle patienter spørges om tidligere hjertesygdomme og uforklarlige besvimelser, inden de begynder behandling. Patienten skal oplyses om risiko for hjertearytmi.

Der skal foretages EKG før behandling påbegyndes og efter to ugers behandling for at for at detektere og kvantificere substitutionens virkning på QT-intervallet. Det er på lignende vis tilrådeligt at foretage EKG før en doseringsforøgelse samt mindst en gang årligt. I tilfælde af uforklarlige besvimelser skal muligheden for en hjertelidelse overvejes. Enhver ændring i samtidige lægemidler skal tage hensyn til muligheden for interaktion, der påvirker QT-intervallet.

Brugen af methadon til patienter, der allerede er kendt for at have et forlænget QT-interval, er ikke systematisk undersøgt.

Methadon skal administreres med ekstrem forsigtighed til patienter, der er i risiko for udvikling af forlænget QT-interval, f.eks. i tilfælde af

* ledningsforstyrrelser i anamnesen
* fremskreden eller iskæmisk hjertesygdom,
* hjertehypertrofi,
* leversygdom,
* familieanamnese med pludselig død,
* forstyrrelser i elektrolytbalancen: hypokaliæmi, hypomagnesiæmi,
* samtidig behandling med andre præparater med potentiale for QT-forlængelse.
* samtidig behandling med stoffer, der kan forårsage elektrolytforstyrrelser (f.eks. diuretika)
* samtidig behandling med cytochrome P450 CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

*Lunger og respiration*

Respirationsdepression

Respirationsdepression udgør den primære risiko ved methadon. Selv om der kan forekomme alvorlig, livstruende eller dødelig respirationsdepression når som helst under brug af methadon, er risikoen størst i starten af behandlingen eller efter en dosisforøgelse. Methadons maksimale respiratoriske depressive virkning forekommer senere og varer længere end den maksimale analgetiske virkning, især i den indledende doseringsperiode. Patienter skal derfor overvåges nøje i begyndelsen af methadonbehandling og efter dosisøgning.

Det er vigtigt med korrekt dosering og titrering af methadon for at reducere risikoen for respirationsdepression. Hvis methadondosis er for høj, kan patientkonvertering fra et andet opioidprodukt medføre dødelig overdosis allerede ved første dosis. Der er desuden indberettet respirationsdepression i forbindelse med methadonbrug, når lægemidlet blev brugt som anbefalet og ikke forkert eller misbrugende.

Methadon må ikke bruges til patienter med respirationsdepression og til patienter med sygdomme, der øger risikoen for livstruende respirationsdepression (se pkt. 4.3).

Som ved andre opioider bør methadon anvendes med forsigtighed hos patienter med

* astma
* kronisk lungelidelse (KOL)
* pulmonal hjertesygdom
* betydeligt begrænset respirationsreserve
* præeksisterende nedsat respirationsfunktion
* hypoksi eller hyperkapni.

Hos sådanne patienter kan selv normale terapeutiske doser af narkotika nedsætte respirationsfunktionen, samtidigt med at modstanden i forvejen øges i et omfang, der medfører apnø.

Patienter, der er disponeret for sådanne atopiske fænomener, kan opleve forværring af allerede eksisterende astma, hududslæt og eosinofili.

*Intrakranielt tryk*

Narkotikas respirationsdepressive virkning og disse stoffers evne til at forhøje cerebrospinalvæsketrykket kan være usædvanlig stor i forbindelse med skade på hovedet eller præeksisterende forøget intrakranielt tryk. Opioider fremkalder i øvrigt bivirkninger, der kan skjule det kliniske forløb hos patienter med hovedskader.

Med hensyn til methadons effektivitetsprofil som μ-agonist skal det bruges med stor forsigtighed og bør kun bruges, hvis det betragtes som væsentligt til behandling af sådanne patienter.

*Yderligere oplysninger*

Seponering af behandling efter gentagen brug eller anvendelse af en opioid-antagonist forårsager et abstinenssyndrom.

Methadonforbrug hos patienter uden opioidtolerance er livstruende og kan medføre død som følge af respirationssvigt. Det er således permanent obligatorisk at opbevare dette lægemiddel på et sikkert sted uden for børns syn og rækkevidde.

Metadon "Dne Pharma" er kun beregnet til substitutionsbehandling og oral indgivelse. Intravenøst misbrug af Metadon "Dne Pharma" kan føre til alvorlige bivirkninger med et potentielt dødeligt resultat.

*Samtidigt forbrug*

Misbrug af stoffer, alkohol og lægemidler under substitutionsbehandling kan føre til livstruende tilstande og skal undgås for enhver pris. Såfremt det er nødvendigt, kan der udføres regelmæssige urinprøver for at bestemme et muligt samtidigt forbrug af andre ulovlige stoffer.

Smerter og komorbiditeter under substitutionsbehandling

* Methadons smertelindrende virkning kan maskere symptomerne på en mulig komorbiditet. Patienterne skal oplyses eller overvåges på passende måde, hvis det er nødvendigt.
* I tilfælde af smerter under substitutionsbehandling er det nødvendigt med yderligere smertestillende medicin efter verifikation af den somatiske korrelation (pleje på et specialiseret opholdssted, hvis relevant).
* Det anbefales at reducere dosis hos ældre patienter, patienter med nyresygdomme og alvorlige kroniske leverforstyrrelser eller hos patienter i dårlig almen tilstand (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Brugen af methadon *til substitutionsbehandling* frarådes til børn og unge.

Hjælpestoffer

*Metadon "Dne Pharma" indeholder saccharose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fruktoseintolerans, glukose/galaktose­malabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

*Metadon "Dne Pharma" indeholder lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans 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 methadons serumkoncentration. Methadons farmakodynamiske virkning 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 methadondosis. Hvis behandlingen med en CYP3A4-induktor bliver seponeret, skal methadondosis reduceres.

*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, ciprofloxacin clarithromycin, delavirdin, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, grapefrugtjuice, itraconazol, ketoconazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon og telitromycin) kan øge plasmakoncentrationen af methadon. Ved samtidig fluvoxaminbehandling er der påvist en 40-100 % stigning i kvoten mellem serumniveauer og methadondosis. Hvis disse lægemidler ordineres til patienter i vedligeholdelses­behandling med methadon, skal der tages højde for risikoen for overdosering.

Samtidig administration af methadon og metamizol, der er en inducer af metaboliserende enzymer, inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre et fald i methadons plasmakoncentration med risiko for fald i klinisk virkning.

Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed, når metamizol administreres samtidigt med methadon. Det kliniske respons og/eller lægemiddelniveauet bør om nødvendigt monitoreres.

*CYP2D6-hæmmere*

Fluoxetin og paroxetin hæmmer methadonnedbrydningen i omfattende metabolisatorer og øger koncentrationen af methadon ved inhibering af CYP2D6.

*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, efavirenz, nevirapin, nelfinavir, abacavir, telaprevir, darunavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/saquinavir) reducerer tilsyneladende methadons serumniveau. 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. Samtidig brug af zidovudin og methadon kan føre til typiske opioid-abstinenssymptomer (hovedpine, myalgi, træthed og irritabilitet) på grund af gensidig interaktion mellem de to stoffer (zidovudin er en CYP3A4-inducer).

*Didanosin og stavudin*

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

Farmakodynamiske interaktioner

*Opioidantagonister*

Naloxon og naltrexon modvirker methadons virkning og inducerer abstinenser. Buprenorphin kan tilsvarende også udløse abstinenssymptomer.

*Sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:*

Samtidig administration af opioider med sedativer som benzodiazepiner eller relaterede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død pga. den CNS-dæmpende virkning. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). Methadon elimineres langsomt, hvilket giver anledning til en langsom toleranseudvikling 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 dosis skal øges gradvist under tæt observation.

*Antimuskariner og 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 antimuskariner kan forårsage urinretention, svær obstipation eller paralytisk ileus, især ved langvarig brug. Når methadon og antikolinergika anvendes samtidig, skal patienter overvåges for tegn på urinretention eller nedsat gastrisk motilitet.

*QT-forlængelse*

Der skal udvises ekstrem forsigtighed, når et lægemiddel med kendt risiko for at forlænge QT-intervallet administreres sammen med methadon (se pkt. 4.4).

Der kan forekomme interaktioner mellem methadon og potentielt arytmogene midler, såsom klasse I og III-antiarytmika, nogle neuroleptika og tricykliske antidepressiva såvel som calciumantagonister.

Der skal også udvises forsigtighed, når der ordineres lægemidler, der kan forårsage elektrolytforstyrrelser, der muligvis forlænger QT-intervallet (hypomagnesæmi, hypokalæmi). Disse inkluderer diuretika (såsom spironolacton og afføringsmidler) og i sjældne tilfælde mineralokortikoider.

*Serotonerge lægemidler*

Der kan forekomme serotoninsyndrom ved samtidig administration af methadon med 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.

*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).

*Analgetika*

Den smertestillende virkning af substitutionsmedicinen kan være utilstrækkelig hos patienter på en stabil methadondosis, der oplever fysisk traume, postoperativ smerte eller andre former for akut smerte.

Disse patienter har brug for smertestillende midler, inklusive opioider, indikeret hos andre patienter med lignende smerter.

Patienter i methadonbehandling, der får opioider til behandling af akut smerte, kan have behov for højere og/eller hyppigere doser sammenlignet med andre, ikke-tolerante patienter på grund af opioidtolerance forårsaget af methadon.

*Gabapentinoider*

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

*Cannabidiol*

Samtidig administration af cannabidiol kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af methadon.

Diagnostiske laboratorieinteraktioner

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**

Fertilitet

Der foreligger ingen data om methadons potentielle påvirkning af fertilitet.

Undersøgelser af mænd under vedligeholdelsesbehandling med methadon har vist, at methadon reducerer testosteron i serum og markant reducerer ejakulationsvolumen og spermmotiliteten. Sædtallet hos mænd, der blev behandlet med methadon, var dobbelt så stort som hos kontrolpersonerne. Dette afspejler imidlertid manglen på fortynding med sædvæske.

Graviditet

Methadon passerer placenta.

Brug af methadon under graviditet skal være strengt indikeret og ledsages af passende overvågning, helst på en specialafdeling. Kronisk brug under graviditet kan medføre tilvænning og afhængighed hos fosteret samt abstinenssymptomer, respirationsdepression og lav kropsvægt hos nyfødte.

En række undersøgelser hos mennesker har vist, at brugen af methadon under graviditet ikke medfører en signifikant stigning i medfødte abnormiteter og ikke har nogen effekt på fødslen.

Der skal sikres tilstrækkelig substitution og forebyggelse af abstinenssymptomer under graviditet for at minimere skader på fosteret. Det kan være nødvendigt med dosisøgning på grund af enzyminduktion under graviditet. Med fosterets velbefindende i mente kan det være tilrådeligt at opdele den daglige dosis for at forhindre høje maksimale plasmakoncentrationer og for at kompensere for den accelererede nedbrydning af methadon og således forhindre abstinenssymptomer.

Dosisreduktion eller lægemiddelseponering under graviditet skal altid udføres under nøje overvågning af moderen og kun efter nøje overvejelse af fordele og risici.

Børn af methadonsubstituerede mødre havde en relativt lavere fødselsvægt og relativt mindre hovedomkreds end børn, der ikke blev udsat for lægemidler. Der forekom abstinenssymptomer hos 56 ud af 92 nyfødte børn med methadonsubstituerede mødre.

Abstinenssymptomer/respirationsdepression kan forekomme hos nyfødte af mødre, der var i kronisk methadonbehandling under graviditeten. En QT-forlængende virkning efter maternel methadoneksponering kan ikke udelukkes, og et 12-lednings-elektrokardiogram skal udføres, hvis nyfødte har bradykardi, takykardi eller en uregelmæssig hjerterytme.

Afvænning af nyfødte skal udføres på en passende intensivafdeling for børn, da behandling med methadon kan medføre tilvænning og afhængighed hos fosteret samt abstinenssymptomer hos nyfødte, som kræver behandling.

Cirka 60-80 % af de nyfødte kræver behandling på hospitalet på grund af neonatalt abstinenssyndrom. Dosisjustering (især dosisreduktion) kan være nødvendig inden for 1-2 uger efter fødsel.

Endvidere blev der observeret en øget forekomst af otitis media, neurologiske fund med høreskade, forsinket intellektuel udvikling og forsinket motorisk udvikling samt øjenanomalier. I hvilket omfang der eksisterer en mulig sammenhæng mellem *in utero*-methadoneksponering og en forekomst af SIDS (’pludselig spædbarnsdød’) kan endnu ikke vurderes endeligt.

Amning

Methadon udskilles i modermælk ved små mængder. Beslutningen om at anbefale amning bør tage hensyn til rådgivning fra 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.

Mængden af methadon, der udskilles i modermælken, er ikke tilstrækkelig til at undertrykke eventuelt forekommende abstinenssymptomer hos de nyfødte.

**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. Patienten bør derfor ikke føre motorkøretøj eller bruge maskiner, før stabiliseringen er opnået, og der er ikke forekommet misbrugssymptomer i løbet af de sidste seks måneder. Hvor hurtigt patienten er i stand til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner, varierer i høj grad fra individ til individ og skal bestemmes af lægen.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er indenfor hver frekvens opdelt efter faldende alvorlighed med følgende betegnelser: 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).

I starten af methadonbehandling er der en risiko for respirationsdepression. Behandlingsstart skal derfor påbegyndes med lave doser og øges med forsigtighed.

Derfor kan opiat-abstinenssymptomer forekomme meget hyppigt, såsom angst, anoreksi, ufrivillige spjæt og udfarende bevægelser, cutis anserina, depression, diarré, opkast, feber, gaben, vægttab, kvalme, nysen, forstørrede pupiller, irritabilitet, rhinoré, ’søvnlængsel’ (søvnighed), fysisk smerte, svaghedsanfald, kraftig svedtendens, tarmkrampe, takykardi, øget tårestrøm, rysten, rastløshed, mavekramper og skift mellem kulderystelser og hedeture i dosistitreringsfasen.

Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hypoglykæmi

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Forvirring

Ikke kendt: Der blev indberettet eufori hos tolerante patienter ved højere doser, dysfori, hallucinationer, agitation, desorientering, søvnløshed, anoreksi og afhængighed

Nervesystemet

Meget almindelig: Svimmelhed, ørhed

Ikke kendt: Krampeanfald og hovedpine

Hjerte

Sjælden: EKG-ændringer, inklusive QT-forlængelse og torsades de pointes, sædvanligvis hos patienter med risikofaktorer eller høje doser af methadon (se pkt. 4.4), central søvnapnøsyndrom

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Hypotension og kollaps

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke kendt: Respirationsdepression (se pkt. 4.4)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme, opkast, mundtørhed og forstoppelse

Lever og galdeveje

Ikke kendt: Methadon kan, som andre opioider, forårsage krampe i galdekanalen.

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: Svedudbrud

Ikke kendt: Urtikaria, udslæt og kløe

Nyrer og urinveje

Almindelig: Urinretention

Ikke kendt: Methadon kan, som andre opioider, forårsage kramper i nyrekarrene; antidiuretisk virkning

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke kendt: Asteni, ødemer

Det reproduktive system og mammae

Ikke kendt: Langvarig brug af methadon til mænd rapporteres at være forbundet med udvikling af gynækomasti og nedsat fertilitet hos mænd (se pkt. 4.6); nedsat libido og/eller potens og galaktorré.

Det endokrine system

Ikke kendt: Hypoadrenalisme, hyperprolaktinæmi og hyposexualisme

Efter abrupt seponering af opioidbrug kan følgende abstinenssymptomer observeres: ledsmerter, diarré, piloerektion, anoreksi, nervøsitet eller rastløshed, rhinorré, nysen, tremor eller rysten, mavekolik, kvalme, søvnforstyrrelser, usædvanligt stærk svedtendens og gaben, svaghed, takykardi og uforklarlig feber. Disse symptomer er sædvanligvis milde ved passende dosisjusteringer og gradvis seponering.

Bemærk

Når der er opnået en stabil dosis, så falder hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger gradvist over en periode på flere uger. Ikke desto mindre vedvarer forstoppelse og øget svedtendens ofte permanent.

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

**4.9 Overdosering**

Forgiftninger hos opiat-naive individer

Der kan forekomme livstruende forgiftning med respirationsdepression selv ved lavere koncentrationer end anvendt til substitutionsbehandling, især hos ikke-tolerante individer (især hos børn). Hos ikke-tolerante voksne kan dette forekomme i doser på ca. 20 mg methadonhydrochlorid.

Børn og unge

Hos børn op til 5 år kan dette forekomme i doser på ca. 1 mg. Hos ældre børn starter det ved ca. 3 mg.

Tegn og symptomer på overdreven brug af methadon

Interaktioner mellem dannelse og kontinuitet af opioidtolerance og methadonhydro­chloriddosis kan være komplekse. Dosisreduktion anbefales, hvis patienten udviser tegn og symptomer på overdreven methadonhydrochlorideffekt, der er kendetegnet ved 'at føle sig underlig', nedsat koncentrationsevne, døsighed og muligvis svimmelhed i stående stilling.

Symptomer på overdosering

Overdosering er kendetegnet ved respirationsdepression (nedsættelse af respirations­frekvens og/eller respirationsvolumen, Cheyne-Stokes’ respiration, cyanose), ekstrem døsighed progredierende til stupor eller koma, miose, slaphed i skeletmuskulaturen, kold og fugtig hud og undertiden bradykardi og hypotension. Svær forgiftning, især efter intravenøs anvendelse, kan forårsage respirationssvigt, kredsløbskollaps, hjertestop og død. Hypoglykæmi er rapporteret.

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

Behandling af overdosering

Kriseforanstaltninger eller intensiv intervention (f.eks. intubation og ventilation) skal om nødvendigt initieres straks. Specifikke opiat-antagonister (f.eks. naloxon) kan anvendes til behandling af forgiftningssymptomer. De individuelle opiat-antagonister har forskellig dosering (producentens oplysninger skal tages til efterretning!). Det skal især tages i betragtning, at methadons respirationsdepressive virkning kan være langvarig (36-48 timer), hvorimod opiat-antagonister har kortvarig (1 til 3 timer) virkning. Efter remission som følge af den antagonistiske virkning kan det være nødvendigt med yderligere injektioner. Det kan være nødvendigt med foranstaltninger for at undgå tab af kropsvarme samt volumentilførsel.

Hvis patienten er fysisk afhængig af opioider, kan administration af en opiat-antagonist forårsage akutte abstinenssymptomer. Det bør om muligt undgås at anvende antagonister til sådanne patienter. Der skal udvises stor forsigtighed, hvis det viser sig at være nødvendigt for at behandle alvorlig respirationsdepression.

I tilfælde af oral methadonforgiftning må udpumpning kun udføres efter antagonisme-behandling.

Beskyttelse af luftvejene ved intubation er især vigtigt i tilfælde af udpumpning såvel som før indgivelse af antagonister (induktion af emesis kan være mulig).

Methadonhydrochlorid kan ikke fjernes ved dialyse. Forsuring af urinen øger udskillelsen af methadon via urinen.

Abstinenssymptomer fra methadonhydrochlorid

Der kan forekomme abstinenssymptomer under dosisintervallet for et døgn, hvis den ordinerede dosis methadonhydrochlorid er for lav (forstoppet næse, mavesymptomer, diarré, muskelsmerter, angst). De ansvarlige læger skal være opmærksomme på, at dosis kan ændres, hvis patienten giver en tilbagemelding om abstinenssymptomer.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Methadon er en stærk opioidagonist med overvejende effekt på µ-receptorerne. Methadon har minimal affinitet for κ- og δ-opioidreceptorerne. Methadon har vist sig at være en NMDA-antagonist og en stærk noradrenalin-reuptakehæmmer, men dets kliniske relevans er endnu ikke kendt.

Farmakodynamisk virkning

Ved at aktivere µ-opioidreceptorer hæmmer methadon synaptisk transmission i CNS såvel som ved plexus myentericus.

Dets farmakologiske virkninger ligner morfin. Disse virkninger resulterer i analgesi, respirationssdepression, undertrykkelse af hoste, kvalme og opkastning, forstoppelse, urinretention (på grund af nedsat motilitet i den glatte muskulatur, mens muskeltonus øges) og pupilforsnævring (miose). Fysisk afhængighed og abstinenssymptomer udvikler sig langsommere end ved morfin eller heroin. Methadon kan undertrykke abstinens­symptomerne, der udvikler sig efter ophør af andre stærke opioider. Der kan udvikles tolerans over for dets virkning undtagen for forstoppelse og miose.

Virkningen begynder 30-60 minutter efter oral indgivelse eller 10-20 minutter efter parenteral indgivelse.

På trods af et hurtigere indtræden efter parenteral indgivelse, så varer virkningen længere efter oral indgivelse, der varer i 6-8 timer. Virkningen kan forlænges op til 22-48 timer hos fysisk afhængige patienter og patienter, der gentagne gange får methadonhydrochlorid. Respirationsdepressive virkninger kan vare ved i 36-48 timer efter overdosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Methadon hører til de lipidopløselige opioider og absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, dog gennemgår den en relativt omfattende first-pass metabolisering. Biotilgængeligheden er over 80 %.

Fordeling

Methadon er bundet til albumin og andre plasma- og vævsproteiner (sandsynligvis lipoproteiner). Koncentrationer i lunger, lever og nyrer er meget højere end i blodet. Methadons farmakokinetiske egenskaber er ret usædvanlige, da det i vidt omfang er bundet til vævsproteiner og langsomt overføres mellem vævsreservoir og plasma. Methadon udskilles i sved og påvises i spyt, modermælk og navlestrengsblod.

Biotransformation

Methadon metaboliseres hovedsageligt ved N-demethylation via leveren. Der er hidtil identificeret 32 metabolitter. Det er dog kun 2 % af en given dosis, der svarer til to farmakologisk aktive metabolitter. Forsøg indikerer, at påkrævede tid for at nå steady state er meget variabel fra 1 dag til flere uger. Under behandlingsforløbet accelereres methadons clearance på grund af autoinduktion af CYP3A4-metaboliseringen.

Elimination

Methadonhydrochlorid og dets metabolitter udskilles via nyrer og galdeblære. Den gennemsnitlige halveringstid er 25 timer (13-47 timer), men er meget varierende for hvert individ. Renal elimination udgør den største udskillelsesmekanisme ved højere doser; efter indgivelse af >160 mg genfindes ca. 60 % uændret methadonhydrochlorid. De kumulative virkninger såvel som den forlængede elimination forklares med methadons høje vævsbindingsaffinitet.

Renal elimination er stærkt afhængig af pH og stiger med faldende pH i urinen. 10-45 % af den samlede genfundne mængde udskilles via galdevejene. Der findes også metabolitter i sved.

Methadonhydrochlorid kan ikke fjernes ved dialyse.

Der er ingen risiko for ophobning i tilfælde af anurese, da udskillelse udelukkende sker via fæces.

Særlige patientpopulationer

Der er ingen signifikante forskelle i farmakokinetikken mellem mænd og kvinder. Elimination af methadon reduceres kun til en vis grad hos ældre (>65 år).

På grund af øget eksponering tilrådes forsigtighed i behandlingen af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kronisk toksicitet

Rotter fik peroral methadonhydrochlorid i en periode på 80 uger med en trinvis voksende stigning til 5, 10 eller 15 mg/kg legemsvægt (BW)/dag. Behandling med methadon­hydrochlorid førte til en stigning i N-demethylase-aktivitet. Denne virkning antages at være hepatocytters adaptive mekanisme over for metaboliseringen af methadon­hydrochlorid.

Forekomsten af akut toksicitet er undersøgt hos raske aber (6 dyr og 6 kontroldyr), der fik en moderat, defineret dosis methadon. Efter 13-28 ugers kontinuerlig behandling forekom der en akut og potentielt dødelig toksisk reaktion på en tidligere veltolereret vedligeholdelsesdosis med methadonhydrochlorid (15 mg/kg legemsvægt/dag) hos 4 ud af 6 aber. Denne reaktion var kendetegnet ved udtalt psykisk og respiratorisk depression. Hos mennesker er der dog ikke observeret nogen sammenlignelige reaktioner på pludselig død under kontinuerlig dosering af methadonhydrochlorid.

Den nøjagtige patogenese af kronisk leverskade, der er observeret hos opioidafhængige patienter under langvarig vedligeholdelsesbehandling, forbliver vanskelig at definere. Den nøjagtige analyse hæmmes af det faktum, at de fleste patienter misbruger mere end et stof. På trods af methadons hepatotoksiske potentiale skal forskellige andre faktorer, der er ansvarlige for leverskade, tages i betragtning: hepatitis B- og C-infektioner såvel som samtidig alkoholmisbrug og misbrug af flere stoffer. Undersøgelser, der anvender dyrkede humane hepatocytter, har vist, at alkohol kan forstærke heroin- og methadonhepato­toksicitet direkte.

Mutagent og tumorigent potentiale

*In vitro-* og *in vivo-*undersøgelser gav modstridende resultater vedrørende methadons genotoksicitet med indekser for et svagt klastogent potentiale. Der kan dog ikke opnås en risikovurdering til klinisk brug ud fra de tilgængelige data.

Langtidsforsøg med rotter og mus kunne ikke give bevis for et kræftfremkaldende potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Indgivelse af 20 mg methadon/kg legemsvægt/dag i 5 dage førte til reduceret vægt af prostata, sædblære og testikler hos rotter. Afkom af hanrotter, der blev behandlet med methadon (op til 38 mg/kg BW/dag) udviste en forhøjet neonatal dødelighed på op til 74 %.

Methadonafhængige hunrotters unger udviste forsinket postnatal hjernevækst, reduceret kropsvægt og øget neonatal dødelighed.

Det mandlige afkom fra rotter, der fik oral methadonbehandling fra dag 14 til 19 i drægtigheden, viste et markant fald i blodtestosteronniveauer (antagonisme med naloxon er muligt).

Methadon ved høje doser forårsagede fødselsabnormiteter hos murmeldyr, hamster og mus, hvor de fleste indberetninger omhandlede encefalocele og defekter i centralnerve­systemet. Der blev lejlighedsvis fundet rachischis i livmoderhalsregionen hos mus. Der blev fundet manglende lukning af neuralrøret hos kyllingeembryoer. Methadon var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Der blev også fundet et reduceret antal unger hos rotter, og der blev fundet øget dødelighed, væksthæmning, neurologiske adfærdseffekter og reduceret hjernevægt hos ungerne. Der blev fundet nedsat ossifikation af fingre og tæer, brystben og kraniet hos mus samt et mindre antal fostre pr. kuld.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallisk

Prægelatineret majsstivelse

Lactosemonohydrat

Kompressibel saccharose (96 % sukrose, 4 % maltodextrin)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtig blisterstrip af PVC-PVdC (basisfolie) lamineret med aluminiumsark (lågfolie).

Pakningsstørrelser: 20 og 100 tabletter.

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**

dne pharma as

Karihaugveien 22

1086 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 61836

10 mg: 61837

20 mg: 61838

40 mg: 61839

60 mg: 61840

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. december 2024