

 25. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Marlodon, tabletter**

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

 30772

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Marlodon

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg methadonhydrochlorid

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En 5 mg tablet indeholder 79,2 mg lactosemonohydrat

En 10 mg tablet indeholder 158,4 mg lactosemonohydrat

En 20 mg tablet indeholder 90 mg lactosemonohydrat

En 40 mg tablet indeholder 180 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter.

Marlodon 5 mg er en hvid til næsten hvid, rund, flad tablet (diameter 7 mm), præget med "M5" på den ene side og konkav med en delekærv på den anden side

Marlodon 10 mg er en hvid til næsten hvid, rund, flad, facetteret tablet (diameter 9 mm), præget med "M10" på den ene side og en delekærv på den anden side.

Marlodon 20 mg er en hvid til næsten hvid, rund, flad tablet (diameter 7 mm), præget med "M20" på den ene side og konkav med en delekærv på den anden side.

Marlodon 40 mg er en hvid til næsten hvid hexagonal tablet (diameter 9,4-9,7 mm), præget med "M40" på den ene side og en delekærv på den anden side.

Alle tabletterne kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Anvendes til voksne (over 18 år) til:

* + Methadonsubstitutionsbehandling.Til substitutionsbehandling af patienter, der er afhængige af opioider. Behandlingen gives sammen med medicinsk og psykologisk behandling samt social rehabilitering.
	+ Stærke kroniske smerter.

**4.2 Dosering og administration**

Marlodon bør ikke administreres oftere end hver 4.-8. time, da dette kan medføre akkumulering med øget sedering og respirationsdepression til følge.

Rigid overholdelse af en doseringsplan kan give utilstrækkelig smertedækning, og dosis skal derfor justeres i forhold til den enkelte patients respons.

Methadonbehandling bør kun påbegyndes af læger med erfaring med anvendelse af lægemidlet.

Dosering

 Smertetilstande

Dosis skal justeres og evalueres baseret på effekten for den enkelte patient.

*Voksne*

Dosis til opioid-naive patienter

Den sædvanlige initialdosis er 5 mg 1-3 gange daglig, når oral methadon anvendes til patienter, der ikke allerede er blevet behandlet med opioider. Det efterfølges af en langsom titrering indtil effekt. Titreringen skal fortsætte gennem flere uger. Startdosis skal evalueres omhyggeligt inden dosis øges.

Den daglige dosis methadon bør under normale forhold ikke overstige 100 mg daglig, da risikoen for meget alvorlige kardielle bivirkninger er dosisafhængig. Behandling med højere doser bør kun foretages af læger med stor erfaring inden for methadonbehandling.

Hyppigere administration kan være nødvendigt under initieringen af methadonbehandlingen, for at opretholde tilstrækkelig analgetisk effekt. For at evaluere effekten af behandlingen og undgå overdosering, under hensyntagen til methadons lange halveringstid, er ekstrem forsigtighed ved denne administration påbudt.

Der er en øget risiko for alvorlige bivirkninger ved gentagen dosering især hos opioid-naive patienter.

Se pkt. 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen” inden anvendelse til opioid-naive patienter.

Dosis til opioid-tolerante patienter

Initialdosis: 5-20 mg 2-3 gange daglig. Herefter titreres dosis langsomt og trinvis med 5 mg til en maksimal dosis på 100 mg.

Den daglige dosis methadon bør under normale forhold ikke overstige 100 mg daglig, da risikoen for meget alvorlige kardielle bivirkninger er dosisafhængig. Behandling med højere doser bør kun foretages af læger med stor erfaring inden for methadonbehandling.

Hyppigere administration kan være nødvendigt under initieringen af methadon­behandlingen, for at opretholde tilstrækkelig analgetisk effekt. For at evaluere effekten af behandlingen og undgå overdosering, under hensyntagen til methadons lange halveringstid, er ekstrem forsigtighed ved denne administration påbudt.

*Pædiatrisk population*

Marlodon bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Ved methadonsubstitutionsbehandling

*Voksne*

Den sædvanlige initialdosis er 10-30 mg pr. dag. Yderligere 5-10 mg methadon, kan gives hvis abstinenssymptomerne ikke er tilstrækkeligt kontrolleret eller hvis symptomerne kommer tilbage. Den totale daglige dosis af methadon må ikke overstige 40 mg på første behandlingsdag.

Generelt tager det 4-5 halveringstider (ca. 5 dage) at opnå steady-state for en given methadon dosis. Når steady-state er opnået, skal methadon givet én gang om dagen holde patienten symptomfri i 24 timer, uden episoder af overdosis eller abstinenssymptomer. Når en initial steady-state er opnået, er det normalt tilstrækkeligt at justere dosis med øgning med 5-10 mg hver 3.-5. dag.

Hvis behandlingen genoptages efter en pause, skal en lav initialdosis igen benyttes. Den dosis, patienten fik ved behandlingsophør, må ikke umiddelbart genoptages.

Seponering kan overvejes, når de fysiske og psykosociale omstændigheder har bedret sig.

Behandlingen bør varetages gennem specialambulatorium.

*Ældre*

Bør anvendes med forsigtighed, idet der selv ved lave doser er risiko for overdosering. Se pkt. 4.4.

*Nedsat leverfunktion*

Kronisk viral hepatitis optræder hyppigt hos intravenøse stofmisbrugere. Specielle forholdsregler bør tages, hvis Marlodon anvendes til patienter med nedsat leverfunktion. Hos patienter med levercirrose hæmmes metaboliseringen af methadon, og "first pass" effekten reduceres, hvilket kan resultere i højere methadon plasmaniveauer. Marlodon bør gives i lavere doser end dem, som normalt anbefales.

*Nedsat nyrefunktion*

Ved mild nyreinsufficiens (kreatininclearance > 0,8 ml/s (50 ml/min)) og ved moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 0,17-0,8 ml/s (10-50 ml/min)) er det ikke nødvendigt med dosisjustering.

Ved svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 0,17 ml/s (10 ml/min)) skal dosis nedsættes med 50 % ved at øge dosisintervallet.

*Autoinduktion og toleransudvikling*

 Patienterne udvikler autoinduktion af leverenzymer, hvilket forårsager en hurtigere elimina-tion af methadon. Desuden vil patienterne over tid udvikle tolerance. Flere dosisøgninger kan være nødvendige for at opretholde optimal virkning.

Administration

Dette lægemiddel er udelukkende til oral brug og må ikke injiceres.

*Behandlingsmål og seponering*

Inden behandling med Marlodon 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 metadon, 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, svær astma bronchiale og andre obstruktive luftvejssygdomme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Methadon bør ikke anvendes til lette smerter, akutte smerter, gennembrudssmerter, på behovsbasis eller til opioidnaive patienter. I tilfælde af kroniske ikke-cancersmerter bør methadon ikke være første valg.

Marlodon skal anvendes med forsigtighed og bør inkludere passende monitorering og klinisk behandling af patienter:

* med hypopituitarisme, som kan forlænge CNS og respirationsdepression.
* med fæokromocytom på grund af risikoen for hypertension og malign hypertension (der kan føre til tegn og symptomer på respirationsdepression).
* i samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere), eller som har afbrudt behandling med MAO-hæmmere indenfor 14 dage.
* med asthma bronchiale, hypoksi eller hypercapni.
* i behandling med andre lægemidler, der hæmmer den centrale respirationsrefleks. Lavere doser bør anvendes.
* med øget intrakranielt tryk og kranietraumer.
* med obstruktiv eller inflammatorisk tarmsygdom og bør ikke anvendes ved paralytisk ileus og associeret akut abdomen.
* med hypotyreoidisme, idet serumkoncentrationen af thyroxinbindende globulin, trijodthyronin og thyroxin kan øges. Disse bør monitoreres.
* med Addisons sygdom(opioider kan reducere funktionen af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen eller hæmme frigivelsen af ACTH).
* med lidelser i lever og galdeveje som f.eks. galdevejskolik (opioider kan forårsage spasmer i sphincter Oddi) og bugspytkirtlen (kan forårsage stigninger i serumamylase). Patienter bør monitoreres for forværring af tegn og symptomer.
* med prostatahypertrofi eller uretral striktur. Methadon øger tonus i den ydre sphincter og øger blærevolumen. Vandladningsrefleksen hæmmes. Urinretention forekommer derfor ofte.
* med nedsat nyrefunktion og leverfunktion samt til ældre, se pkt. 4.2.

Der har været rapporteret tilfælde af QT-forlængelse og torsade de pointes hos personer behandlet med methadon. I de fleste tilfælde, men ikke alle, har der været behandlet med høje doser (> 200 mg daglig). Derfor skal Marlodon administreres med forsigtighed til personer, der er i risikogruppe for at udvikle QT-interval forlængelse f.eks.

* personer med ledningsforstyrrelser i anamnesen
* personer med fremskreden hjertesygdom
* personer med iskæmisk hjertesygdom
* personer med forstyrrelser i elektrolytbalancen: hypokaliæmi, hypomagnesiæmi.
* personer i behandling med andre præparater med potentiale for QT-forlængelse.

EKG måling anbefales før initiering af methadonbehandling og igen når dosis er stabiliseret hos patienter med kendte risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter der samtidig behandles med andre lægemidler der har potentiale til at forårsage QT-forlængelse.

EKG måling anbefales hos patienter uden kendte risikofaktorer for QT-forlængelse, før dosistitrering til doser over 100 mg/d samt 7 dage efter titrering. Hvis den daglige dosis methadon er over 100 mg i længere tid, skal der foretages EKG måling mindst en gang om året.

Gentagne doseringer kan føre til akkumulation af methadon.

Længere tids brug kan føre til toleransudvikling.

 *Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)*

 Metadon er et opioidtanalgetikum og kraftigt vanedannende i sig selv. Det har en lang halveringstid og kan derfor ophobes. En enkelt dosis, der vil lindre symptomer, kan, hvis den gentages dagligt, føre til ophobning og evt. død.

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

Når Marlodon 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 Marlodon 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 Marlodon 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.

*Afhængighed og seponeringssymptomer*

Methadon er afhængighedsskabende. Afhængighed optræder i samme grad som for andre opioidagonister ved længere tids anvendelse. Hurtig eller abrupt seponering kan føre til abstinenssyndrom (søvnløshed, smerter, rinit, nysen, tåreflåd, appetitløshed og diaré). Symptomernes sværhedsgrad er mildere end dem forårsaget af heroin og morfin. Abstinenssymptomerne forekommer typisk mellem 24 og 48 timer efter seponering. Seponering af Marlodon skal ske gradvist hos patienter, som har udviklet fysisk afhængighed. Seponeringstiden er længere end for heroin, delvist på grund af methadons længere halveringstid.

*Gravide*

Methadonsubstitutionsbehandling bør ikke bruges som første-valg til gravide kvinder, da det, sammenlignet med buprenorphin, giver en forøget risiko for lav fødselsvægt og abstinenssymptomer hos den nyfødte. Imidlertid anbefales fortsættelse af methadonbehandling under graviditet hos kvinder som tidligere er stabiliseret på methadon, da et skift i opioid substitutionsbehandling giver en højere risiko for tilbagefald til misbrug af ulovlige stoffer.

 Hos ældre patienter og patienter med kardiovaskulære lidelser er der en øget risiko for hypotension og synkope.

 Ved samtidig administration af andre opiater, alkohol, barbiturater eller andre CNS-deprimerende lægemidler kan såvel virkning som bivirkninger af methadon øges, se pkt. 4.5.

*Risiko ved samtidig anvendelse af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig anvendelse af Marlodon 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 Marlodon samtidig med sedativa, skal den lavest effektive dosis anvendes, og behandlingens varighed skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det kraftigt, at informere patienter og sundhedspersonale om, at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

 Samtidig indtagelse af perikon bør undgås, se pkt. 4.5.

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.

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 metadon. Regelmæssig monitorering af blodglucose anbefales ved dosisøgning (se pkt. 4.8 og 4.9).

 Tabletterne indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med heriditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

***Farmakokinetiske interaktioner***

Methadon er substrat for isozym CYP3A4.

Antiinfektiva

*Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol*

Mulig mekanisme: Disse lægemidler hæmmer CYP3A4, hvilket medfører en nedsat metabolisering af methadon.

Effekt: Øget effekt af methadon.

*Amprenavir, efavirenz, lopinavir, nelfinavir, nevirapin, rifampicin, ritonavir*

Mulig mekanisme: Disse lægemidler inducerer CYP3A4, hvilket medfører en øget metabolisering af methadon.

Effekt: Nedsat effekt af methadon.

*Didanosin, stavudin*

Mulig mekanisme: Methadon nedsætter AUC for didanosin og i mindre grad for stavudin, muligvis pga. nedsat absorptionabsprotionshastighed og biotilgængelighed.

Effekt: Nedsat plasmakoncentration af didanosin og stavudin.

Centralnervesystemet

*Serotonin reuptake hæmmere (fluvoxamin, fluoxetin)*

Mulig mekanisme: Fluvoxamin og i mindre omfang fluoxetin reducerer omsætningen af methadon via CYP3A4.

Effekt: Øget effekt af methadon.

*Antiepileptika (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)*

Mulig mekanisme: Disse lægemidler inducerer CYP3A4, hvilket medfører en øget metabolisering af methadon.

Effekt: Nedsat effekt af methadon. Phenobarbital potenserer den respirationsdeprimerende effekt.

*Cannabidiol*

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

Naturlægemidler

*Prikbladet perikon*

Mulig mekanisme: Prikbladet perikon inducerer CYP3A4.

Effekt: Nedsat plasmakoncentration af methadon og øget risiko for abstinenssymptomer. Kombinationen bør undgås.

Lægemidler, der påvirker surhedsgraden i urinen

*Ammoniumchlorid, ascorbinsyre*

Mulig mekanisme: Når urinens pH er under 6, kan den renale clearance af methadon øges.

Effekt: Nedsat effekt af methadon.

***Farmakodynamiske interaktioner***

Lægemidler der kan give QT-forlængelse

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

Centralnervesystemet

*Sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig anvendelse af opioider med sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

*MAO-hæmmere (isocarboxazid, moclobemid, selegilin) og COMT-hæmmere (entacapon, tolcapon)*

Mulig mekanisme: Methadon kan betragtes som en svag serotonin reuptake hæmmer. Kombinationsbehandling med MAO-hæmmere og methadon kan øge risikoen for serotoninsyndrom, specielt ved høje doser eller hos følsomme patienter (se pkt. 4.4). Desuden, kan COMT-hæmmere også interagere med methadon via det dopminerge system.

Effekt: Forstærket CNS-hæmning, alvorlig hypotension, respirationsstop. Kan påvirke methadons afhængighedsskabende potetiale.

*Antidoter (naltrexon og naloxon)*

Mulig mekanisme: Kompetitiv binding til opioidreceptorerne.

Effekt: Øjeblikkelig indsættelse af abstinenssymptomer.

*Partielle agonister/antagonister (nalbuphin og buprenorphin)*

Mulig mekanisme: Agonistisk eller antagonistisk virkning.

Effekt: Partiel øgning af den neurologiske, respirationshæmmende og hypotensive virkning af methadon (se pkt. 4.4). Den agonistiske eller antagonistiske virkning afhænger af methadondosis og forekommer hyppigere ved lav eller moderat methadondosis. Disse lægemidler kan give abstinenssymptomer ved kronisk behandling.

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.

*Gabapentin og pregabalin*

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

Andre former for interaktion

*Ethanol*

Samtidig indtagelse af alkohol og methadon fører til additiv eller synergistisk depression af centralnervesystemet (se pkt. 4.4). Alkohol må ikke indtages under methadon behandling.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Methadon kan anvendes, men fordele og risici for barnet bør nøje overvejes. Hvis en kvinde der er i stabil substitutionsbehandling bliver gravid, skal behandlingen fortsættes.

Nedtrapning under graviditet anbefales ikke. Data fra et begrænset antal gravide brugere indikerer, at methadon ikke har teratogene effekter. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

Risiko for neonatal respirationsdepression ved administration 2-3 timer før forventet fødsel. Hos spædbørn, som har været udsat for methadon under graviditeten, er set lav fødselsvægt, icterus, trombocytose og abstinenssymptomer.

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 metadon, ligesom der bør tages højde for en eventuel fortsat brug af illegale stoffer. Hvis amning overvejes, bør metadondosen 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 metadon, 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.

 Fertilitet

 Dyreforsøg viser at methadon giver nedsat fertilitet hos gnavere af begge køn (se pkt. 5.3)

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

 Mærkning.

Methadon kan på grund af bivirkninger (sløvhed, svimmelhed) påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad.

Methadon påvirker psykomotoriske funktioner, indtil patienten er stabiliseret på et passende niveau. Patienten bør derfor ikke køre eller betjene maskiner, før patienten har været stabil og uden tegn på stofmisbrug i minimum 6 måneder. Lægen afgør, hvornår patienten er i stand til at køre eller betjene maskiner, hvilket varierer fra person til person. Desuden henvises der til de nationale retningslinjer for methadonbehandling.

**4.8 Bivirkninger**

 Methadon har samme bivirkningsprofil som morfin. De hyppigste bivirkninger er kvalme og opkastning, som ses hos 20 % af patienterne samt obstipation, sløvhed og konfusion. Patienter i langtidsbehandling udvikler tolerans over for disse bivirkninger (undtagen obstipation). Ved høje doser kan ses respirationsdepression og hypotension.

| FrekvensOrganklasse | 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 forhånden­værende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Det endokrine system | Efter længere tids brug: Gynækomasti. |  |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Appetitløshed. |  | Hypoglykæmi. |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Eufori, dysfori. Agitation. Psykisk kraftesløshed. Søvnløshed. | Hallucinationer. | Konfusion, afhængighed |
| Nervesystemet |  | Bevidstheds-plumring, sløvhed. Svimmelhed. | Hovedpine. |  |  |
| Øjne |  |  | Synsforstyr-relser (miosis). |  |  |
| Hjerte |  |  | Bradykardi. | QT-forlængelse, torsade de pointes. |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Rødmen i ansigtet. | Ortostatisk hypotension. |  | Kredsløbskollaps |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Respirations-depression, lungeødem (efter høje doser). |  | Central søvnapnøsyndrom |
| Mave-tarm-kanalen | Forlænget ventrikeltøm­ningstid. | Kvalme, opkastning. Obstipation. | Mundtørhed |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Galdevejs-dyskinesi. |  | Spasmer i sphincter Oddi. |
| Hud og subkutane væv |  | Kløe. Hyperhidrose.  |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Urinretention grundet hæmning af vandladnings­refleksen, øget tonus i den ydre sphincter samt øget blærevolumen. |  |  | Krampe i urinle­der. |
| Det reproduktive system og mammae |  | Seksuel dysfunktion (impotens samt præmatur, forsinket og/eller udeblivende ejakulation). |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer |  |  |  |  | Abstinens­syndrom (f.eks. søvnløshed, pilo­erektion, anoreksi, nervøsitet, rast­løshed, takykardi, pyreksi, næseflåd, nysen, rystelser, kulderystelser, abdominalsmer­ter, almene smerter i kroppen, øget tåreflåd, nedsat appetit, kvalme og diarré). Tegnene på abstinenssyndrom præsenterer sig normalt 24-48 timer efter behandlingsstop. |

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

 Miosis, letargi, coma og respirationsdepression. Bleg, fugtig hud, hypotermi. Hypotension, bradykardi, shock, non-kardiogent lungeødem. QT-forlængelse og torsade de pointes er rapporteret ved høje doser (> 100 mg daglig). Krampeanfald, rhabdomyolyse, nyresvigt. Kardiomyopati og dødsfald kan forekomme ved alvorlig overdosering. Hypoglykæmi er rapporteret.

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

 Behandling

 Prinær behandling er sikring af åbne luftveje og indgivelse af ilt. Naloxon bør indgives. Dosis voksne: 0,8 mg (børn 10 mikrogram/kg) i.v. Hvis forbedring af respirationen ikke indtræder hurtigt, kan injektionen gentages 2-3 gange med 2-3 minutters interval. Hvis åndedrætsfunktionen ikke bedres herefter, ændres behandlingen til kontrolleret ventilation.

 På grund af methadons lange halveringstid og den korte halveringstid af naloxon kan det være nødvendigt at administrere naloxon flere gange.

På grund af methadons lange halveringstid er det vigtigt, at patienten overvåges i mindst 48 timer.

Ventrikelaspiration og indgift af aktivt kul kan desuden overvejes. Indgift af aktivt kul kræver at patienten er vågen og i stand til at beskytte luftvejene.

QT-forlængelse ophæves ikke af naloxon.

Hos opioidafhængige patienter kan administration af den anbefalede dosis opioidantagonist (naloxon) øjeblikkeligt udløse abstinenssyndrom.

Brug af andre respiratoriske eller centralstimulerende stoffer anbefales ikke.

På grund af methadons lange halveringstid er det vigtigt, at patienten overvåges i mindst 48 timer.

**4.10 Udlevering**

 A §4 (kopieringspligtig).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Methadon er en opioidagonist med høj affinitet til my-receptorerne. Den smertestillende effekt beror på en øgning af smertetærsklen.

Efter oral administration af en enkeltdosis opnås effekt efter 30-60 minutter. Virkningsvarigheden for en enkeltdosis er ca. 4 timer.

 Ved gentagen administration ses en forlængelse af virkningsvarigheden på grund af akkumulering.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Methadon absorberes hurtigt. Biotilgængeligheden er 85% efter oral indgift.

*Fordeling*

Methadon har en høj proteinbinding på 71-88%, med et fordelingsvolumen på 4 ml/kg og steady-state halveringstid på 22 timer. Halveringstiden varierer mellem 15 og 60 timer. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 2-4 timer.

Fordelingen af methadon omfatter blod og hjerne i små koncentrationer og større koncentrationer i nyrer, milt, lever og lunger. Methadon passerer moderkagen. Koncentrationen i fostervand er sammenlignelig med plasmakoncentration hos moderen.

Dyreforsøg viser at methadon kan akkumuleres i hjernen hos fosteret til en koncentration, der er op til 3 gange højere end hos moderen (se pkt. 5.3)

*Biotransformation*

Methadon metaboliseres i leveren til metabolitten 2-ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl­pyrrolidin og i mindre grad til 2-ethyl-3,3-diphenyl-5-methylpyrrolidin, der begge er inaktive. Metaboliseringen af methadon katalyseres hovedsageligt af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2B6 og CYP2C19.

*Elimination*

Metabolitterne udskilles i fæces og urin sammen med uomdannet methadon. Udskillelse via urinen er pH afhængig og øges ved sur pH.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Methadon har ikke vist teratogen effekt i studier med gravide rotter og kaniner. Methadon har ved indgift af høje doser givet fødselsdefekter i marsvin, hamster og mus. De mest almindelig rapporterede abnormaliteter var deformation af hoved og hjerne og andre CNS-defekter.

Dyreforsøg har vist at methadon nedsætter fertiliteten hos gnavere ved at blokere ægløsning hos hunrotter og inducere skadelige mutationer i sædceller hos hanmus, der resulterede i reduktion af levende fostre, når parret med hunmus.

Dyreforsøg viser at methadon kan akkumuleres i hjernen hos fosteret til en koncentration, der er op til 3 gange højere end hos moderen.

Eksponering til methadon under graviditeten resulterede i lavere fødselsvægt ved sammenligning med kontroller i mus, rotter og aber.

Methadon er ikke testet for carcinogenicitet ved farmakologisk relevant eksponering.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

 Magnesiumstearat

 Talcum

 Majsstivelse

 Povidon K25

 Silica, kolloid vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Marlodon 5 mg, 10 mg, 20 mg og 40 mg:

PVC-PVDC/ALU blister: 10, 20, 30, 50, 100 tabletter.

HDPE-beholder med børnesikret HDPE-låg: 25, 100, 200 tabletter.

Marlodon 5 mg og 20 mg:

PP-beholder med PE-låg: 25, 30, 100, 180 tabletter.

Marlodon 10 mg og 40 mg:

HDPE-beholder med PP-låg: 25, 30, 100, 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 EQL Pharma AB

 Stortorget 1

 222 23 Lund

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 59518

10 mg: 59519

20 mg: 59520

40 mg: 59521

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. januar 2024