

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon 2care4 5 mg tabletter
Metadon 2care4 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg: 1 tablett innehåller 5 mg metadonhydroklorid.
10 mg: 1 tablett innehåller 10 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

5 mg: 1 tablett innehåller 157 mg laktosmonohydrat.
10 mg: 1 tablett innehåller 71 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Metadon 2care4 5 mg tabletter: vita till benvita, runda och platta tabletter med en diameter på 8 mm, märkta med "5" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Metadon 2care4 10 mg tabletter: vita till benvita, runda och platta tabletter med en diameter på 6 mm, märkta med "10" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering. Symtomatisk behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt.

Metadon 2care4 är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärttillstånd

Doseringen ska anpassas och utvärderas med avseende på effekt till den enskilda individen.

Nedanstående doseringsrekommendationer är endast avsedda som riktmärken när behandling med metadon påbörjas och måste anpassas till den enskilda patientens behov av smärtlindring. För att snabbare uppnå full analgetisk effekt kan metadon initialt doseras med kortare doseringsintervall under en begränsad tid.

Dos för opioidnaiv patient

När oralt metadon används till patienter som inte redan har behandlats med opioider, är den vanliga startdosen 5 mg 1–3 ggr/dag. Därefter sker långsam titrering till effekt. Titreringen bör pågå under flera veckor. Initialdosen bör utvärderas noggrant innan dosökning påbörjas.

Då risk för att mycket allvarliga hjärtbiverkningar är dosberoende bör daglig dos av metadon i normalfallet inte överstiga 100 mg/dag. Behandling med högre doser bör förbehållas läkare med stor erfarenhet av metadonbehandling.

Vid initiering av metadonbehandling kan mer frekvent administrering vara nödvändig för att bibehålla adekvat analgetisk effekt. Vid sådan administrering är det nödvändigt med extrem noggrannhet för utvärdering av behandlingseffekten och för att undvika överdosering, beaktande den långa halveringstiden för metadon.

Vid upprepad dosering föreligger, speciellt för opioidnaiv patient, en ökad risk för allvarliga biverkningar.

Dos för ej opioidnaiv patient

Initialdos: 5–20 mg 2–3 ggr/dag. Därefter sker långsam titrering i steg om 5 mg till en maximal dygnsdos på 100 mg. Vid behov kan Metadon 2care4 tabletten i styrkan 5 mg ersättas av eller kombineras med Metadon 2care4 tablett i styrkan 20 mg.

Då risk för att mycket allvarliga hjärtbiverkningar är dosberoende bör daglig dos av metadon i normalfallet inte överstiga 100 mg/dag. Behandling med högre doser bör förbehållas läkare med stor erfarenhet av metadonbehandling.

Vid initiering av metadonbehandling kan mer frekvent administrering vara nödvändig för att bibehålla adekvat analgetisk effekt. Vid sådan administrering är det nödvändigt med extrem noggrannhet för utvärdering av behandlingseffekten och för att undvika överdosering, beaktande den långa halveringstiden för metadon.

Äldre

Behandling av äldre bör ske med försiktighet och med reducerad dos initialt.

Pediatrisk population

Metadon 2care4 rekommenderas inte till barn pga. avsaknad av kliniska data för att kunna ge en lämplig dosregim.

Andra tillstånd

Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon måste användas till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med levercirros har en fördröjd metabolisering och första passage-effekten är reducerad. Detta kan leda till högre plasmanivåer av metadon. Metadon bör administreras i en lägre dos än den rekommenderade och det kliniska svaret hos patienten användas som vägledning för fortsatt dosering.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosintervall bör förlängas till ett minimum av 32 timmar om den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är 10–50 ml/min och till ett minimum av 36 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min om metadon tas en gång dagligen som substitutions/underhållsbehandling för abstinenssymtom. En lägre initialdos av metadon rekommenderas beroende på kliniskt svar och graden av nedsatt njurfunktion tillsammans med långsammare dositrering.

Dosintervallet bör förlängas till ett minimum av 8 timmar om GFR är 10–50 ml/min och till ett minimum av 12 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min om metadon tas flera gånger dagligen mot smärta. En lägre initialdos av metadon rekommenderas beroende på kliniskt svar och graden av nedsatt njurfunktion tillsammans med långsammare dositering.

Underhållsbehandling vid opioidberoende

Vanlig initialdos är 10–30 mg. Hos patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 25–40 mg. Dosen ökas i steg om 10 mg under en period av 3 veckor, vanligen upp till 70–80 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på 4 veckor justeras dosen tills patienten inte har något berusningsberoende och inte uppvisar några kliniska tecken på psykomotoriska effekter eller abstinenssymtom. Vanlig dos är 60–120 mg metadon dagligen men en del patienter kan behöva högre doser. Metadon 2care4 tabletter finns även tillgängliga i styrkan 20 mg och 40 mg. Dosen ska bestämmas baserat på klinisk utvärdering och stöddas av uppföljning av serumnivåer. Den rekommenderade 24-timmarsnivån av steady state serum är 600–1 200 nmol (200–400 ng/ml). Kliniska utvärderingen är av stor vikt. Metadon administreras normalt en gång dagligen. Vid mer frekvent administrering finns risk för ackumulering och överdosering. Doser över 150 mg/dag är väldigt ovanliga och ska undvikas så långt det är möjligt på grund av risk för QT-förlängning, torsades de pointes och fall av hjärtstillestånd.

Patienten ska observeras in samband med dosökning så att oavsiktliga reaktioner kan upptäckas. Serumnivåer hos patienten ökar under upp till 2 timmar och det är viktigt att tecken på överdosering och andra allvarliga/obehagliga reaktioner upptäcks.

Farmakokinetiken för metadon genomgår adaptiva förändringar vid upprepad administrering av läkemedlet. Dessa förändringar är förknippade med ökad clearance. I sådana fall ska dosen ökas en gång eller flera gånger för att bibehålla optimal effekt.

Om patienten har behandlats med en kombination av agonist/antagonist (t ex buprenorfin) ska dosen gradvis reduceras då metadonbehandlingen påbörjas. Om metadonbehandlingen avbryts och byte till sublingual buprenorfin planeras (speciellt i kombination med naloxon) ska metadondosen initialt reduceras till 30 mg/dag för att undvika utsättningssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Äldre

Försiktighet måste iakttas efter administrering till äldre patienter.

Pediatrisk population

Metadon 2care4 rekommenderas inte till barn pga. avsaknad av kliniska data för att kunna ge en lämplig dosregim.

Andra tillstånd

Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

Nedsatt leverfunktion

Kronisk viral hepatit är vanlig hos missbrukare. Försiktighet rekommenderas om metadon måste användas till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med levercirros har en fördröjd metabolisering och första passage-effekten är reducerad. Detta kan leda till högre plasmanivåer av metadon. Metadon bör administreras i en lägre dos än den rekommenderade och det kliniska svaret hos patienten användas som vägledning för fortsatt dosering.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosintervallet bör förlängas till ett minimum av 32 timmar om den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är 10–50 ml/min och till ett minimum av 36 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min.

Behandlingen bör avbrytas om effekten inte är tillräcklig eller om patienten inte tolererar behandlingen. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandlingen måste avbrytas bör detta göras genom gradvis reducering av dosen. Dosen kan reduceras relativt snabbt i början, men reduceringen måste vara långsam i slutfasen (från 20 mg dagligen och neråt).

Administreringssätt

Denna produkt är endast avsedd för oral användning och får inte injiceras.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Metadon 2care4 påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och vid behov justera doseringen. När en patient inte längre kräver behandling med metadon bör dosen trappas ned gradvis för att förhindra utsättningssymtom (se avsnitt 4.4). Om adekvat smärtskontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

För ytterligare information, se nationella riktlinjer för metadonbehandling.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andningsdepression.

Akut obstruktiv luftvägssjukdom.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

Fall av förlängt QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt i höga doser (> 100 mg/dygn). Metadon ska ges med försiktighet till patienter som löper risk för förlängt QT-intervall, exempelvis vid:

- känd QT-förlängning i anamnesen
- framskriden hjärtsjukdom
- samtidig behandling med läkemedel som eventuellt kan orsaka QT-förlängning
- samtidig behandling med CYP3A4-hämmare
- ischemisk hjärtsjukdom och leversjukdom
- elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi).

EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan analgetisk behandling påbörjas samt vid steady state om andra samtidiga riskfaktorer för QT-förlängning föreligger samt hos äldre patienter vid dosering av metadon överstigande 50 mg/dag. EKG bör även kontrolleras hos alla patienter innan behandlingen påbörjas samt vid steady state innan doshöjning av metadon till överstigande 100 mg/dag.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Noggrann uppföljning av patienterna rekommenderas, speciellt vid behandlingsstart och i början av behandlingen då det kan utvecklas tecken för läkemedelsberoende och/eller läkemedelsmissbruk.

Regelbundna konsultationer ska övervägas i början av behandlingen för att säkerställa god patientföljsamhet och för utvärdering av potentiellt läkemedelsberoende/-missbruk bland högriskpatienter. Lägre startdoser ska ges till patienter med missbruk i anamnesen. Dessa patienter ska genomgå regelbunden uppföljning för att säkerställa god patientföljsamhet före dosökning.

I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av metadon.

Vid användning för behandling av smärta kan upprepad användning av Metadon 2care4 leda till opioidbrukssyndrom (OUD). En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.

Innan behandling med Metadon 2care4 påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppkommer ska patienten rådas att kontakta läkare.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Metadon 2care4 kan resultera i överdosering och/eller dödsfall.

Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmissbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

De försiktighetsåtgärder som bör vidtas vid användning av metadon är samma som för opiater i allmänhet.

Hyperalgesi

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

Sömnelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Hos patienter med central sömnapné bör en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Akuta astmaanfall, svår obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserv, hypoxi och hyperkapni är relativa kontraindikationer. Varje fall måste bedömas individuellt.

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner och andra kraftigt sederande psykoaktiva medel kan förstärka effekten och biverkningar av metadon och bör undvikas.

Samtidig behandling med narkotikaantagonister eller blandade agonister/antagonister bör undvikas (med undantag för behandling av överdosering) eftersom det kan framkalla utsättningssymtom hos fysiskt beroende patienter.

I början av dosökningsperioden måste patienten övervakas efter administreringen så att man kan observera eventuella onormala reaktioner eller biverkningar. Patienten har förhöjda serumnivåer i upp till två timmar, och det är viktigt att eventuella överdoseringsreaktioner eller andra farliga/allvarliga reaktioner noteras.

Binjurebarksinsufficiens: Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Lever- och gallvägar

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

Vid nedsatt njur- eller leverfunktion ska metadon användas med försiktighet. Metabolismen av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion och dosjustering kan behövas (se avsnitt 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreo, myxödem (läkemedlet kan öka risken för andningsdepression och långvarig CNS-depression), nedsatt njurfunktion, (ökad risk för kramper), nedsatt leverfunktion (opioider metaboliseras i levern), astma eller nedsatt lungvolym (läkemedlet kan dämpa andningsreflexen och öka luftvägsmotståndet), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (läkemedlet kan framkalla urinretention) (se avsnitt 4.2).

Stor försiktighet måste iakttas vid eventuell huvudskada eller vid tillstånd som ger ett förhöjt intrakraniellt tryck. Metadon ska inte användas till patienter med tarmpseudoobstruktion, akut buk och inflammatorisk tarmsjukdom.

Hos patienter med njurstenar eller gallstenar kan det vara nödvändigt att i förebyggande syfte ge atropin eller annat spasmolytikum.

Äldre patienter och patienter med hjärt-kärlsjukdomar löper förhöjd risk att drabbas av hypotoni och synkope.

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin: Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Hypoglykemi: Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon. Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9)

Pediatrisk population

Barn är mer känsliga än vuxna vilket är orsaken till att förgiftning kan ske vid mycket låga doser. För att undvika att barn av misstag får i sig metadon när det används i hemmet ska det förvaras på en säker plats, utom räckhåll för barn.

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

P-glykoproteinhämmare: Metadon är ett substrat för P-glykoprotein; alla läkemedel som hämmar P-glykoprotein (t ex kinidin, verapamil, ciklosporin) kan därför höja serumkoncentrationen av metadon. Den farmakodynamiska effekten av metadon kan även öka till följd av en ökad passage genom blod-hjärnbarriären.

CYP3A4-inducere: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Induktion av CYP3A4 ökar elimineringen av metadon och leder till sänkta plasmanivåer. Inducere av detta enzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (johannesört)) kan inducera metabolismen i levern. Exempelvis efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen minskade medelvärden av maximal koncentration och AUC med 48 % respektive 57 % hos patienter som behandlades med metadon (35–100 mg metadon per dag).

Följderna av enzyminduktion blir mer markanta om induceraren administreras efter det att behandling med metadon redan påbörjats. Abstinenssymtom som en följd av sådana interaktioner har rapporterats

och följaktligen kan det vara nödvändigt att öka dosen av metadon. Om behandling med CYP3A4-inducerare avbryts bör dosen av metadon reduceras.

Serotonerga läkemedel: Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotonin syndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

CYP3A4-hämmare: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Hämmning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex. cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, fluvoxamin, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon och telitromycin) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av metadon. Om man förskriver dessa läkemedel till patienter som står på underhållsbehandling med metadon, måste man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationerna av R-metadon genom hämmning av CYP2D6.

Läkemedel som påverkar urinens aciditet: Metadon är en svag bas. Substanser som surgör urinen (som ammoniumklorid och askorbinsyra) kan öka renalt clearance av metadon. Patienter som behandlas med metadon bör rekommenderas att undvika produkter som innehåller ammoniumklorid (salmiak).

Samtidig behandling av HIV-infektion: Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/sakvinavir) förefaller sänka serumnivåerna av metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar vid användning av metadon, efter både peroral och intravenös administrering av zidovudin. Detta är mer markant när zidovudin ges peroralt än efter intravenös administrering. Dessa iakttagelser orsakas sannolikt av en hämmning av glukuronideringen av zidovudin och av den därigenom minskade eliminationen av zidovudin. Under behandling med metadon måste patienterna följas upp noga med avseende på tecken på toxiska effekter av zidovudin som eventuellt kräver en sänkning av zidovuidosen.

Didanosin och stavudin: Metadon fördröjer absorptionen och ökar första passage-metabolismen av stavudin och didanosin vilket leder till en sänkt biotillgänglighet för stavudin och didanosin.

Metadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämmning av CYP2D6 kan leda till ökad plasmakoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Dessa inkluderar vissa tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t ex perfenazin och tioridazin), risperidon, atomoxetin, vissa typ 1c-antiarytmika (t ex propafenon och flekainid) samt metoprolol. Tamoxifen är en prodrug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en viktig aktiv metabolit, endoxifen, som bildas av CYP2D6 och som bidrar väsentligt till tamoxifens effekt. Hämmning av CYP2D6 av metadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister: Naloxon och naltrexon motverkar effekterna av metadon och inducerar abstinens.

CNS-depressiva medel: Läkemedel med en sederande effekt på centrala nervsystemet kan ge en förstärkt andningsdepression, hypotoni, stark sedering eller koma och det kan därför bli nödvändigt att sänka dosen av det ena eller båda läkemedlen. Vid metadonbehandling ger den långsamt eliminerade substansen metadon upphov till en långsam toleransutveckling och varje dosökning kan efter 1–2 veckor ge upphov till symtom på andningsdepression. Dosjusteringarna måste därför göras med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann uppföljning.

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Propulsionsdämpande medel: Samtidig användning av metadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxylat) kan leda till svår förstoppning och öka de CNS-dämpande effekterna. Opioidanalgetika kan i kombination med antimuskariner ge svår förstoppning eller paralytisk ileus, speciellt vid långtidsanvändning.

QT-förlängning: Metadon ska inte kombineras med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner), antidepressiva (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hämmare: Samtidig administrering av MAO-hämmare kan leda till förstärkt CNS-hämning, svår hypotoni och/eller apné. Metadon ska inte användas i kombination med MAO-hämmare eller inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

Cannabidiol: Samtidig administrering av cannabidiol kan leda till ökad plasmakoncentration av metadon.

Opioidanalgetika fördröjer magsäckstömningen, så att vissa testresultat blir ogiltiga. Passagen av teknetium Tc 99m-disofenin till tunntarmen kan förhindras och aktiviteten av plasmaamylas och plasmalipas kan vara förhöjda beroende på att opioidanalgetika kan orsaka konstriktion av sphincter Oddi och förhöjt tryck i gallvägarna; dessa effekter leder till en fördröjd visualisering och liknar därför en obstruktion av gallgången. Det diagnostiska värdet av bestämmningar av dessa enzymer kan vara försämrat under upp till 24 timmar efter det att läkemedlet har getts. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Utsättningssymtom/andningsdepression kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som fått långvarig behandling med metadon under graviditeten. En QT-förlängande effekt efter moderns metadonexponering kan inte uteslutas och ett 12-avlednings-EKG ska tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). I allmänhet rekommenderas inte avvänjning, framför allt inte efter 20:e graviditetsveckan, utan att underhållsbehandling med metadon ges. Användning av metadon omedelbart före och efter förlossningen rekommenderas inte på grund av risken för andningsdepression hos det nyfödda.

Amning

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjolk. Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av metadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till om kvinnan står på en stabil underhållsdos av metadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör metadondosen vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sederig och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden metadon som utsöndras i bröstmjolk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten ska därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän man uppnått stabilisering och inga missbrukssymtom har uppstått under de senaste 6 månaderna. Hur tidigt patienten kan börja köra och använda maskiner varierar i stor grad mellan individer och måste bestämmas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av metadonbehandling är i huvudsak samma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som förekommer hos cirka 20 % av patienterna.

De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, som kan uppkomma i stabiliseringsfasen. Apné, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Blodet och lymfsystemet:</u>						reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidbehandlade patienter med kronisk hepatit
<u>Metabolism och nutrition:</u>		vätskeretention	anorexi			hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
<u>Psykiatriska tillstånd:</u>		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation, insomni, förvirring, nedsatt libido			beroende, humörsvängningar
<u>Centrala och perifera nervsystemet:</u>		sedation	huvudvärk, synkope			
<u>Ögon</u>		dimsyn, mios				
<u>Öron och balansorgan:</u>		svindel				
<u>Hjärtat:</u>				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängt QT-intervall och		hjärtstillestånd, kammararytmi, kammarflimmer, kammartakykardi

				torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt vid höga doser		
<u>Blodkärl:</u>			ansiktsrodnad, hypotension			postural hypotension
<u>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</u>			lungödem, andningsdepre ssion			Centralt sömnapné syndrom
<u>Magtarmkanalen:</u>	illamående , kräkningar	förstoppning	muntorrhet, tunginflammation			Akut pankreatit
<u>Lever och gallvägar:</u>			gallvägsdyskinesi			Oddis sfinkterdysfunktion
<u>Hud och subkutan vävnad:</u>		övergående hudutslag, svettning	klåda, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria			
<u>Njurar och urinvägar:</u>			urinretention, antidiuretisk effekt			
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</u>			nedsatt potens och amenorré			
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället</u>		trötthet	ödem i benen, asteni, ödem			plötsligt dödsfall, hypotermi
<u>Undersökningar och provtagningar:</u>		viktuppgång				

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

4.9 Överdoser

Symtom

Svår överdosering kännetecknas av andningssvikt, extrem dåsig het som utvecklas till stupor eller koma, maximal pupillkonstriktion, slapphet hos skelettmuskulaturen, sval och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Apné, kardiovaskulär insufficiens, hjärtstillestånd och dödsfall kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering. Hypoglykemi har rapporterats.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Behandling

Säkerställ luftvägarna genom assisterad eller kontrollerad ventilation.

Det kan vara nödvändigt att använda opioidantagonister, men eftersom effektdurationen för metadon är lång (36–48 timmar) och den för den mest använda antagonisten, naloxon, endast är 1–3 timmar, måste antagonistbehandlingen vid behov upprepas. Antagonister får inte ges såvida inte tecken på andningssvikt eller medvetslöshet föreligger. Om patienten är fysiskt beroende av narkotika kan administrering av en antagonist leda till akuta abstinenssymtom. Om möjligt bör användning av antagonister undvikas till sådana patienter, men om det ändå visar sig nödvändigt att administrera antagonister på grund av svår andningsdepression, måste stor försiktighet iaktas och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC02

Metadon är ett opioid som tillhör samma grupp som morfin. Substansen har en agonisteffekt på opioidreceptorerna i hjärna, benmärg och nervsystem, med hög affinitet för μ -receptorer samt viss affinitet för σ - och κ -receptorer. Metadon verkar på ett liknande sätt som morfin, men har mindre sederande effekt. Användning av metadon kan reducera eller eliminera effekterna av andra opioider. Metadon kan i en noga titrerad dos ges oralt, utan att ge någon eufori utan endast ett tillstånd av "normalitet" under 24–32 timmar, följt av tilltagande utsättningssymtom, såvida inte en ny dos tillförs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten är över 80 %. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5–7 dagar.

Distribution

Distributionsvolymen är 5 l/kg. Metadon binds huvudsakligen till surt alfa-1-glykoprotein, men även till albumin och andra plasma- och vävnadsproteiner. Plasma: helblodskvoten är cirka 1:3. Metadon distribueras i vävnaderna, med högre koncentrationer i lever, lungor och njurar än i blodet.

Metabolism

Katalyseras främst av CYP3A4 men CYP2D6 och CYP2B6 deltar också, men i mindre utsträckning. Metabolismen utgörs främst av N-demetylering, som ger upphov till de viktigaste metaboliterna: 2-etylidin-1,5-dimetyl-3,3-difenylpyrrolidin (EDDP) och 2-etyl-5-metyl-3,3-difenyl-1-pyrrolidin (EMDP) som båda är inaktiva. Hydroxylering till metanol följt av N-demetylering till normetadol förekommer också i viss utsträckning. Andra metaboliska reaktioner förekommer också och minst åtta andra metaboliter är kända.

Eliminering

Elimineringens halveringstid: singeldos: 10–25 timmar. Upprepade doser: 13–55 timmar. Plasmaclearance är cirka 2 ml/min/kg. Cirka 20–60 % av dosen elimineras i urinen på 96 timmar (cirka 33 % i omodifierad form, cirka 43 % som EDDP och cirka 5–10 % som EMDP). Eliminationen av omodifierat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med ökande aciditet av urinen. Cirka 30 % av dosen elimineras i avföring men denna andel minskar normalt vid högre doser. Cirka 75 % av den eliminerade substansen är i okonjugerad form.

Särskilda patientgrupper

Det finns inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan män och kvinnor. Elimineringen av metadon är nedsatt endast i ringa grad hos äldre (> 65 år).

På grund av förhöjd exponering rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metadon i höga doser orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, varvid de flesta rapporterna gällde exencefali och defekter i centrala nervsystemet. Rakischis i cervikalregionen sågs ibland hos möss. Ofullständig tillslutning av neuralröret påträffades hos kycklingembryon. Metadon var inte teratogent för råttor och kaniner. Vidare sågs ett reducerat antal ungar hos råttor och förhöjd mortalitet, tillväxthämning, neurologiska beteendeeffekter och nedsatt hjärnvikt hos ungarna. Reducerad förbening i fingrar/tår, sternum och skalle påträffades hos möss och antalet foster per kull minskade. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC/PVDC-blister eller vita HDPE-burkar med barnskyddande lock.

Förpackningsstorlekar:

10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 och 100 tabletter i blister.

25, 100 och 200 tabletter i burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
DK-6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 56732
10 mg: 56733

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-09-13/2023-07-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-20