

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon Abcur 5 mg tabletter
Metadon Abcur 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg: 1 tablett innehåller 79 mg laktosmonohydrat.
10 mg: 1 tablett innehåller 158 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

5 mg: Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, konkav med skåra på ena sidan och prägling M5 på andra sidan, tablettstorlek 7 x 2,5 mm.

10 mg: Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, med skåra på ena sidan och prägling M10 på andra sidan, tablettstorlek 9 x 3,1 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärttillstånd

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

Nedanstående doseringsrekommendationer är endast avsedda som riktmärken när behandling med Metadon Abcur påbörjas och måste anpassas till den enskilda patientens behov av smärtlindring. För att snabbare uppnå full analgetisk effekt kan Metadon Abcur 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 av 100 mg. Vid behov kan Metadon Abcur 5 mg eller 10 mg tablett ersättas av eller kombineras med Metadon Abcur tablett 20 mg eller 40 mg tablett.

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 får ej ges till barn (se avsnitt 4.3).

Andra tillstånd

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

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas om Metadon Abcur 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 Abcur bör administreras i en lägre dos än den rekommenderade och det kliniska svaret hos patienten användas som vägledning för den fortsatta doseringen.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om GFR är 10–50 ml/min och till minst 36 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min.

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. Dosen ska bestämmas baserat på klinisk utvärdering och stödjas av uppföljning av serumnivåer. Den rekommenderade 24-timmars nivån av steady state serum är 600-1200 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, torsade de pointes och fall av hjärtstillestånd.

Patienten ska observeras i 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.

Vissa patienter utvecklar auto-induktion, som leder till snabbare metabolism av läkemedlet i kroppen. I dessa 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 får inte ges till barn (se avsnitt 4.3).

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 Abcur 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 Abcur bör administreras i en lägre dos än den rekommenderade och det kliniska svaret hos patienten användas som vägledning för den fortsatta doseringen.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om GFR är 10–50 ml/min och till minst 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 reduktion av dosen. Dosen kan reduceras relativt snabbt i början, men reduktionen måste vara långsam i slutfasen (från 20 mg dagligen och neråt).

Administreringssätt

Denna produkt är endast avsedd för oralt bruk, och får inte injiceras.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Metadon Abcur 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 smärtkontroll 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.

Kontraindicerat till barn.

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 administreras med försiktighet till patienter som riskerar att utveckla förlängt QT-intervall, exempelvis vid:

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

EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan start av analgetisk terapi 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 start av terapi samt vid steady state innan doshöjning av metadon till överstigande 100 mg/dag.

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.

Hyperalgesi

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Noggrann kontroll av patienter rekommenderas, särskilt vid behandlingsstart och i tidigt stadium av underhållsbehandling av opioidberoende eftersom patienter kan utveckla tecken på läkemedelsberoende och/eller läkemedelsmissbruk. Regelbundna kontroller bör övervägas i början av behandlingen för att försäkra sig om god följsamhet hos patienten och för bedömning av potentiellt läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk hos högriskpatienter.

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

Vid användning för behandling av smärta kan upprepad användning av Metadon Abcur leda till opioidbrukssyndrom (OUD). En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Innan behandling med Metadon Abcur 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 rådask att kontakta läkare.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Metadon Abcur 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 samtida opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

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 potentiera effekt och biverkningar hos metadon och bör undvikas.

Risk vid samtidig användning av metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till dåsighet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma vilket kan vara livshotande. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel reserveras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Metadon Abcur samtidigt med dessa sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas att informera patienter och vårdgivare att observera dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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 under upp till två timmar, och det är viktigt att eventuella överdoseringsreaktioner eller andra farliga/allvarliga reaktioner noteras.

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion ska metadon användas med försiktighet. Metabolismen av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion, och dosjustering kan erfordras (se 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, 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 4.2).

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.

Stor försiktighet måste iakttas i fall av möjlig huvudskada eller vid tillstånd som ger ett förhöjt intrakraniellt tryck. Metadon får ej användas till patienter med intestinal pseudo-obstruktion, 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 hjärtsjukdom löper förhöjd risk att drabbas av hypotoni och synkope.

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara associerad 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).

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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.

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 blodhjärnbarriären.

CYP3A4-inducere: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Induktion av CYP3A4 ökar eliminationen 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 metaboliseringen i levern. Exempelvis minskade efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen medelvärdena för den maximala plasmakoncentrationen och AUC med 48% respektive 57% hos patienter som behandlades med metadon (35–100 mg dagligen).

Följderna av enzyminduktion är mer markerade om induceraren ges efter det att behandlingen med metadon har inletts. Abstinenssymtom har rapporterats som en följd av sådana interaktioner och det kan därför vara nödvändigt att öka metadondosen. Om behandlingen med en CYP3A4-inducere avbryts bör metadondosen reduceras.

CYP3A4-hämmare: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Hämning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon och telitromycin) kan leda till höjda plasmakoncentrationer av metadon. Vid samtidig fluvoxaminbehandling har man påvisat en 40–100 procentig ökning av kvoten mellan serumnivåerna och metadondosen. 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 hämning 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/saquinavir) förefaller sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir ges ensamt har man sett en 50 % minskning av AUC för 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 hämning 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 zidovudindosen.

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. Hämning 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 pro-drug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en betydelsefull aktiv metabolit, endoxifen, som bildas av CYP2D6 och som bidrar väsentligt till tamoxifens effekt. Hämning 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 för något av läkemedlen eller båda. Vid metadonbehandling ger den långsamt eliminerade substansen metadon upphov till en långsam toleransutveckling och varje dosökning kan efter 1–2 veckor ge upphov till symptom på andningsdepression. Dosjusteringarna måste därför göras med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

Sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för dåsighet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma vilket kan vara livshotande pga. additiv CNS-hämmande effekt. Dos och behandlingstid av samtidig användning bör vara begränsad (se avsnitt 4.4).

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

QT-förlängning: Metadon bör ej 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 bör ej användas i kombination med MAO-hämmare eller inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

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 bestämningar av dessa enzymer kan vara försämrat under upp till 24 timmar efter det att läkemedlet har givits. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

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

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

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.

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 kronisk behandling med metadon under graviditeten. En QT-prolongerande effekt efter maternell metadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). I allmänhet rekommenderas att man inte avgiftar patienten, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan, utan ger underhållsbehandling med metadon. Användning av metadon omedelbart före och under förlossningen rekommenderas ej på grund av risken för neonatal andningsdepression.

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 seder 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.

Fertilitet: I djurstudier har metadon inducerat utebliven ägglossning hos honråttor samt dosberoende hämmad sexuell aktivitet hos hanhamstrar. Fall av impotens hos män har rapporterats vid kronisk metadonanvändning.

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 bör 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 vid metadonbehandling är i huvudsak de samma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som ses 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).

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioid-patienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition		vätskeretention	anorexia		hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiska störningar		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation, insomnia, desorientering, nedsatt libido		beroende, humörsvägningar
Centrala och perifera nervsystemet		sedering	huvudvärk, synkope		
Ögon		dimsyn, mios			
Öron och balansorgan		vertigo			
Hjärtat				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängda QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt höga doser	hjärtstillestånd, ventrikulärrytmi, ventrikul-flimmer, ventrikul-takykardi
Blodkär			ansiktsrodnad, hypotoni		postural hypotension

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			lungödem, andningsdepression		centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	förstoppning	muntorrhet, glossit		akut pankreatit
Lever och gallvägar			gallvägsdyskinesi		Oddis sfinkterdysfunktion
Hud och subkutan vävnad		övergående hudutslag, svettning	pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria		
Njurar och urinvägar			urinretention och antidiuretisk effekt		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			nedsatt potens och amenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		trötthet	ödem i nedre extremiteterna, asteni, ödem		plötslig död
Undersökningar		viktökning			

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 via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom: Allvarlig 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 svikt, hjärtstillestånd och dödsfall samt sällsynta händelser av toxisk leukoencefalopati kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering. Hypoglykemi har rapporterats.

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 man iakttä stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Morfinliknande analgetikum, ATC-kod N07BC02

Metadon är ett narkotiskt analgetikum som tillhör samma grupp som morfin. Substansen har en agonisteffekt på opiatreceptorerna 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 opiater. 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: Metadon absorberas snabbt efter oral administrering, men genomgår avsevärd första-passage-metabolism. Biotillgängligheten är över 80%. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5–7 dagar.

Distribution: Distributionsvolymen är 5 l/kg. Proteinbindning: upp till 90% där proteinbindningen är högre för inaktiv S-enantiomer, men med stora individuella variationer. Metadon binds huvudsakligen till surt alfa1-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.

Elimination: Eliminationshalveringstid: 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). Kvoten mellan EDDP och omodifierat metadon är vanligen mycket högre i urinen hos patienter som får metadonbehandling än vid normala överdoser. Eliminationen av omodifierat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med ökande aciditet hos urinen. Cirka 30% av dosen elimineras i faeces, men denna andel minskar normalt vid högre doser. Cirka 75% av den eliminerade substansen är i okonjugerad form.

Särskilda patientgrupper

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan män och kvinnor. Eliminationen 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. Rachischisis i cervikalregionen sågs ibland hos möss. Utebliven slutning av neuralröret påträffades hos kycklingembryon. Metadon var ej teratogent på 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.

Genotoxicitetstudier gav oklara resultat, antingen visade studierna ingen genotoxisk potential eller en svag positiv effekt. Karcinogenitetsstudier på möss och råttor har inte påvisat någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Talk

Povidon (PVP K-25)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg: 5 år.

10 mg: 4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande HDPE-lock: 25, 100, 200 tabletter.

PVC-PVDC/ALU blister: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB

Box 1452

251 14 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 55833

10 mg: 55834

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-02-02
Datum för den senaste förnyelsen: 2022-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-28