

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Metadon dne 1 mg/ml oral lösning
Metadon dne 2 mg/ml oral lösning
Metadon dne 5 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metadon dne 1 mg/ml oral lösning:
Metadonhydroklorid 1 mg/ml

Metadon dne 2 mg/ml oral lösning:
Metadonhydroklorid 2 mg/ml

Metadon dne 5 mg/ml oral lösning:
Metadonhydroklorid 5 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt: etanol 24 mg/ml (motsvarar alkoholkoncentrationen i lättöl),
metylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, färglös vätska med fruktlukt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling av opioidberoende patienter i kombination med samtidig medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ett kriterium för behandling med metadon är att patienten deltar i ett metadonprogram med läkemedelsassisterad rehabilitering av narkomaner, godkänd av relevant myndighet.
Enbart för oral administrering. Skall användas utspädd. Detta läkemedel får ej injiceras.

Doseringen skall vara individuell och anpassas till den enskilda patienten.

Dosering

Vanlig initialdos är 10-30 mg. För patienter med hög opioidtolerans är normal initialdos 25-40 mg. Dosen trappas upp i steg om 10 mg per gång under en period på tre veckor, vanligtvis till 70 eller 80 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på fyra veckor anpassas dosen tills patienten inte har något behov för intoxikation och inte uppvisar kliniska tecken på påverkan av psykomotorisk funktion eller abstinenssymtom. Vanlig dos är 60-120 mg metadon per dag, men vissa individer kan behöva en högre dos. Dosering bestäms med utgångspunkt i den kliniska bedömningen och med en uppföljning av serumnivåerna som stöd. Rekommenderad 24-timmarsnivå i serum vid steady state är

600–1 200 nmol/l (200–400 ng/ml). Den kliniska bedömningen tillmäts stor betydelse. Metadon skall normalt ges en gång dagligen. Vid frekventare administrering finns risk för ackumulering och överdosering. Högsta rekommenderade dos, vilken endast ska användas i enstaka fall, är 150 mg/dag (såvida inte nationella riktlinjer rekommenderar annorlunda). Anledningen till denna dosbegränsning är en ökad incidens av QT-förlängning, torsades de pointes och hjärtstillestånd inom de högre dosintervallen (se avsnitt 4.4). Höga doser kan även framkalla mild (men oönskad) eufori under ett par timmar efter dygnsdosen.

Patienten skall observeras i samband med doshöjning så att oönskade reaktioner kan upptäckas. Patienten får en ökande serumkoncentration i upp till två timmar, och det är viktigt att tecken på överdosering eller andra allvarliga/obehagliga reaktioner upptäcks.

En del patienter utvecklar autoinduktion, så att metaboliseringen ökar. I dessa fall är det nödvändigt att höja dosen vid ett eller flera tillfällen för att bibehålla optimal effekt.

Om patienten tidigare behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t ex buprenorfin) skall dosen reduceras gradvis när metadonbehandlingen initieras. Om metadonbehandlingen avbryts och en överföring planeras till sublingual buprenorfin-behandling (särskilt i kombination med naloxon), skall metadondosen reduceras till 30 mg/dag initialt för att undvika utsättningssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Försiktighet måste iakttas efter administrering till äldre eller sjuka patienter.

Metadon får inte ges till barn (se avsnitt 4.3).

Patienter med hypotyreos, myxödem, urinrörsförträngning, astma, minskad lungvolym eller prostataförstoring måste ges en lägre initialdos.

Nedsatt leverfunktion

Kronisk virushepatit är vanlig bland narkomaner. Försiktighet bör iakttas om metadon måste användas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Metabolismen fördröjs och första passage-effekten minskar hos patienter med levercirros. Detta kan medföra högre plasmanivåer av metadon. Metadon ska ges i en lägre dos än den rekommenderade och patientens kliniska svar ska användas som vägledning för efterföljande doseringar.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iakttas vid användning av metadon hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om glomerulär filtrationshastighet är 10-50 ml/min och till minst 36 timmar om glomerulär filtrationshastighet är lägre än 10 ml/min.

Behandling bör avbrytas vid otillräcklig effekt eller då patienten inte tolererar den. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandling skall avslutas, bör dosen reduceras gradvis. Dosen kan sänkas relativt snabbt i början, men minskningen måste ske långsamt under den sista fasen (från 20 mg dagligen och nedåt).

För ytterligare information hänvisas till 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 behandling med MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

Kontraindicerat hos barn.

4.4 Varningar och försiktighet

Fall av förlängt QT-intervall och torsade de pointes har rapporterats under behandling med metadon, särskilt vid höga doser (>100 mg/dag). Metadon ska administreras med försiktighet till patienter som löper risk att utveckla förlängt QT-intervall, t.ex. vid:

- QT-förlängning i anamnesen,
- framskriden hjärtsjukdom
- samtidig behandling med läkemedel som eventuellt kan ge QT-förlängning,
- samtidig behandling CYP3A4-hämmare,
- elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi).

EKG-övervakning bör övervägas hos patienter med kända riskfaktorer för QT-förlängning, särskilt hos kvinnor.

Barn är känsligare än vuxna vilket gör att förgiftning kan inträffa vid mycket låga doser. För att undvika oavsiktligt intag av metadon hos barn skall metadon, i de fall där det tas hemma, förvaras på ett säkert ställe utom räckhåll för barn.

Försiktighet vid användning av metadon är som vid användning av opiater generellt.

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

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av metadon 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.

Akut astmaanfall, kronisk obstruktiv lungsjukdom eller cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, eller hyperkapni är relativa kontraindikationer. Varje fall måste bedömas individuellt.

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner eller andra kraftigt sederande och psykoaktiva läkemedel kan öka både effekten och biverkningar av metadon och bör därför undvikas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Metadon och samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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

I början av titreringsperioden måste patienten övervakas efter varje administreringstillfälle för att upptäcka eventuella onormala reaktioner/biverkningar. Patienten kommer att ha förhöjda serumnivåer av metadon i upp till två timmar och det är viktigt att patienten övervakas med avseende på tecken på överdosering och andra farliga/allvarliga reaktioner.

Vid nedsatt lever- och njurfunktion måste metadon användas med försiktighet. Metabolism av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion och dosen kan behöva anpassas (se avsnitt 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, myxödem (det kan öka risken för andningssvikt och förlängd CNS-depression), nedsatt njurfunktion (ökad risk för kramper), nedsatt leverfunktion (opioider bryts ned i levern), astma eller nedsatt lungvolym (det kan ge hämrad andningsreflex och ökad luftvägsresistens), urinrörsförträngning eller prostataförstoring (det kan orsaka urinretention) (se avsnitt 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.

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).

Stor försiktighet måste iakttas vid möjlig skallskada eller tillstånd som involverar förhöjt intrakraniellt tryck. Metadon ska inte ges till patienter med tarmpseudoobstruktion, akut buk eller inflammatorisk tarmsjukdom.

Hos patienter med njur- eller gallstenar kan det vara nödvändigt att administrera atropin eller andra spasmolytika profylaktiskt.

Hos äldre patienter och patienter med kardiovaskulär sjukdom finns ökad risk för hypotoni och synkope.

Om utandningstest för alkohol ska tas, bör det helst genomföras innan intag av Metadon dne, för att undvika ett falskt positivt resultat. Om utandningstest genomförs efter intag av Metadon dne ska munnen sköljas med vatten innan testet genomförs.

Mängden etanol i Metadon dne är vanligtvis för liten för att inducera en disulfiram-alkohol reaktion. Men individer som är extremt känsliga kan även utveckla en disulfiram-alkohol reaktion från mycket små mängder alkohol.

Metylparahydroxibensoat kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd)
Den orala lösningen innehåller 2,3 vol.% etanol, vilket motsvarar alkoholkoncentrationen i lättöl.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

P-glykoprotein-hämmare:

Metadon är ett substrat för P-glykoprotein; alla läkemedelssubstanter som hämmar P-glykoprotein (t ex kinidin, verapamil, ciklosporin) kan därför öka serumkoncentrationen av metadon. Den farmakodynamiska effekten av metadon kan också öka p.g.a. ökad passage över blod-hjärn-barriären.

CYP3A4-inducerare:

Metadon är ett substrat till CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid induktion av CYP3A4 ökar clearance av metadon och plasmanivån sjunker. Inducerare av detta isoenzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (Johannesört)) kan inducera hepatisk metabolism. Exempelvis, efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen, minskade medelvärdet av maximal koncentration och AUC med 48 % respektive 57 %, hos patienter som behandlades med metadon (35-100 mg metadon per dag).

Konsekvenserna 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.

CYP3A4-hämmare:

Metadon är ett substrat till CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid hämning av CYP3A4 sjunker clearance för metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, fluvoxamin, nefazodon och telitromycin) kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av metadon. En 40-100 % ökning av kvoten mellan serumnivåerna och metadondosen har visats vid samtidig användning med fluvoxamin. Om dessa läkemedel förskrivs till patienter som erhåller underhållsbehandling av metadon bör man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationen av R-metadon genom hämning av CYP2D6.

Produkter som påverkar urinens aciditet:

Metadon är en svag bas. Surgörare av urin (såsom ammoniumklorid och askorbinsyra) kan öka renalt clearance av metadon. Patienter som behandlas med metadon rekommenderas att undvika produkter innehållande ammoniumklorid.

Samtidig behandling vid HIV infektion:

Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) verkar kunna sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir administrerats ensamt har man observerat en fördubbling av AUC för metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalogue) ökar efter användning av metadon vid både oral och intravenös administrering av zidovudin. Detta är mer markant vid oral än vid intravenös administrering av zidovudin. Dessa effekter orsakas sannolikt av hämning av glukuronidering av zidovudin och därmed minskar renal clearance av zidovudin. Under behandling med metadon måste patienter övervakas med avseende på tecken på toxicitet orsakat av zidovudin. Det kan därför vara nödvändigt att reducera dosen av zidovudin.

Didanosin och stavudin:

Metadon försenar absorption och stimulerar första passagemetabolismen av stavudin och didanosin med åtföljande minskning av biotillgängligheten för stavudin och didanosin.

Abakavir:

I en farmakokinetikstudie där metadon gavs tillsammans med abakavir i dosen 600 mg två gånger dagligen, visades en 35%-ig minskning av abakavir C_{max} samt en timmes fördröjning av t_{max} , medan AUC var oförändrat. De farmakokinetiska förändringarna som noterades för abakavir bedömdes inte kliniskt betydelsefulla. I denna studie ökade abakavir medelvärdet för systemisk clearance av metadon med 22 %. Induktion av enzymer som metaboliserar läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med metadon och abakavir bör därför följas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom vilka indikerar en underbehandling och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av metadon.

Metadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras

via detta enzym. Dessa produkter inkluderar, men är inte begränsade till, tricykliska antidepressiva (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 aktiv metabolit, endoxifen som bildas via CYP2D6 och som bidrar väsentligt till effekten av tamoxifen. Hämmning av CYP2D6 av metadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister:

Naloxon och naltrexon motverkar effekten av metadon och orsakar abstinenssymtom.

CNS-depressiva medel (t.ex. sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel):

Samtidig användning av opioider och läkemedel med en sedativ effekt på centrala nervsystemet (t.ex. sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel) ökar risken för hypotoni, sedation, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNSdepressiva effekten.

Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). 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. Dosanpassning måste därför ske med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

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

Propulsionsdämpande läkemedel:

Samtidig användning av metadon och propulsionssdämpande medel (loperamid och difenoxylat) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioida smärtstillande medel, i kombination med antikolinerga medel, kan åstadkomma svårartad förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsbehandling.

QT-förlängning:

Metadon bör inte kombineras med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (thioridazin, haloperidol, sertindol, fenotiazider), antidepressiva medel (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hämmare:

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Metadon skall ej kombineras med MAO-hämmare eller två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

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.

Opioida analgetika kan fördröja ventrikeltömning och därmed göra testresultat ogiltiga. Passagen av teknetikum Tc 99m disofenin till tunntarmen kan hindras och aktivitet hos plasmaamylas och plasmalipas öka eftersom opioida analgetika kan orsaka sammandragning av Oddis spinkter och ökat gallvägstryck. Dessa effekter medför fördröjd visualisering och liknar därmed gallgångsobstruktion. Det diagnostiska värdet av bestämningar av dessa enzymer kan vara försämrat under upp till 24 timmar efter intag av läkemedlet. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan öka och denna effekt är sekundär till andningssvikt – inkluderande koldioxidretention.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Begränsade humandata från användning av metadon vid graviditet visar ingen ökad risk för kongenitala abnormaliteter. Utsättningssymptom/andningsdepression kan uppstå hos nyfödda barn till mödrar som varit kroniskt behandlade under graviditeten. En QT-prolongerande effekt efter maternal metadon exponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter av metadon (se avsnitt 5.3). Generellt bör inte patienten avgiftas, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan. Om möjligt bör metadondosen reduceras strax före och under förlossningen p.g.a. risken för neonatal andningsdepression.

Amning: Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk. 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 bröstmjölk 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: Det finns inga uppgifter om eventuella effekter av metadon på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar den psykomotoriska förmågan tills patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän patienten är stabil och inte uppvisat några tecken på missbruk de senaste 6 månaderna. När patienten är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar från person till person, och ska bedömas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling. Innehållet av alkohol (ca 2,3 %) ska beaktas, framförallt om stora volymer ska drickas.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av metadon är i huvudsak desamma som för andra opioider. Vanligast är illamående och kräkningar som drabbar cirka 20 % av patienterna som undergår metadonbehandling i öppenvård, där medicinkontrollen ofta är otillräcklig.

Den allvarligaste biverkningen av metadon är andningsdepression, som kan uppträda under stabiliseringsfasen. Andningsstillestånd, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Nedanstående biverkningarna presenteras enligt frekvens och organsystem. Dessa biverkningar är mer frekventa hos icke-opioidtoleranta individer. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Undersökningar	Vanliga	Viktökning
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
	Vanliga	Vätskeretention

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Anorexi
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Reversibel trombocytopeni har rapporteras hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Lungödem, andningssvikt
	Ingen känd frekvens	Central sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Munntorrhet, glossit
Psykiska störningar	Vanliga	Eufori, hallucinationer
	Mindre vanliga	Dysfori, agitation, insomni, desorientering, reducerad libido
	Ingen känd frekvens	Beroende
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo
Ögon	Vanliga	Dimsyn, mios
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sedation
	Mindre vanliga	Huvudvärk, synkope
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Övergående hudutslag, svettningar
	Mindre vanliga	Pruritus, urtikari, andra hudutslag och i mycket sällsynta fall blödande urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallvägsdyskinesi
Blodkärl	Mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotoni
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi, palpitationer, fall av förlängt QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid metadonbehandling, särskilt med höga doser.
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention och antidiuretisk effekt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Reducerad potens och ammenorré

Vid långvarigt bruk av metadon, som vid substitutionsbehandling, avtar biverkningarna successivt och progressivt under en period på flera veckor. Dock kvarstår ofta förstoppning och svettning. Översiktsstudier har visat att substitutionsbehandling med metadon har extremt få biverkningar. Behandlingen har också visats vara icke-sedativ.

Långvarigt bruk av metadon kan leda till beroende av morfintyp. Abstinenssymtomen liknar de som ses med morfin och heroin, men är mindre intensiva och mer långvariga.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom: Allvarlig överdosering av metadon karakteriseras av andningsdepression, extrem trötthet som kan utvecklas till stupor eller koma, maximalt kontraherade pupiller, slapp muskulatur, kall och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Fall av encefalopati har rapporterats.

Hypoglykemi har rapporterats.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Vid allvarliga fall av överdosering, speciellt vid intravenös administrering, kan apné, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd och död inträffa.

Behandling: Primärt fokus bör ligga på att hålla luftvägar öppna samt att återställa adekvat lungfunktion. Opioidantagonister kan behövas, men eftersom metadon verkar under en lång tid (36-48 timmar), och den mest använda antagonisten, naloxon, bara verkar under 1-3 timmar, bör behandlingen med en sådan kortverkande antagonist upprepas vid behov. En antagonist bör inte ges om det inte finns några kliniska tecken på andningssvikt eller risk för medvetslöshet. Administrering av en antagonist till patienter som är fysiskt beroende av narkotika kommer att ge akuta abstinenssymptom. Användning av antagonister till dessa patienter skall om möjligt undvikas och reserveras för fall av allvarlig andningsdepression. Administreringen bör ske med stor försiktighet. Endast en mycket liten mängd metadon försvinner vid peritonealdialys eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende
ATC-kod: N07B C02.

Metadon är en syntetisk potent kompetitiv opioidagonist, som i likhet med morfin och heroin primärt verkar på μ -receptorerna, vilka antas vara av stor vikt för analgesi, eufori, andningsdepression, toleransutveckling och beroende. Övriga verkningsmekanismer involverar autonoma funktioner såsom tarmmotilitet, hostreflexer, svettning och tonus i glatt muskulatur. De viktigaste mekanismerna av terapeutiskt värde är analgesi och sedation, avgiftning och uppehållande av narkotisk effekt.

Eftersom metadon är en kompetitiv agonist med stark affinitet till μ -receptorer, reducerar intag av metadon effekten av andra opioider som heroin.

Metadon i kliniska orala doser ger inte upphov till subjektiv eufori eller kliniska beteendeförändringar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Metadon absorberas snabbt efter oral administrering, men genomgår betydande första passage-metabolism. Biotillgängligheten är över 80 %. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5-7

dagar. Metadon är mätbart i plasma inom 30 minuter efter oralt intag och når maximal plasmakoncentration efter ca 4 timmar.

Distribution: Metadon distribueras i stor utsträckning till vävnader, distributionsvolym 5 l/kg, diffunderar över till placenta och utsöndras i bröstmjolk. Proteinbindningsgraden är cirka 90 % men uppvisar stor variabilitet mellan individer. Metadon binder huvudsakligen till alfa-1-glykoproteinsyra men även till albumin, och andra plasma- och vävnadsproteiner. Förhållandet plasma:helblod är cirka 1:3. Det distribueras till vävnad med högre koncentrationer i lever, lungor och njurar än i blodet.

Metabolism: Metabolismen katalyseras främst av CYP3A4, men CYP2D6 och CYP2B6 är också inblandade men i mindre utsträckning. Metadon metaboliseras huvudsakligen genom N-demetylering till huvudmetaboliterna 2-etyliden,1,5-dimetyl-3,3-difenylpyrrolidin (EDDP) och 2-etyl-5-metyl-3,3-difenylpyralin (EMDP), vilka båda är biologiskt inaktiva. Hydroxylering till metanol som föregås av N-demetylering till normetadol förekommer också i viss mån. Även andra metabola och man känner till minst åtta metaboliter.

Elimination: Eliminationshalveringstid: Värden mellan 15-60 timmar har rapporterats, men variationen är betydande mellan individer. Relativt korta halveringstider har observerats i studier med kronisk administrering av metadon, delvis på grund av autoinduktion av eliminationen. Plasmaclearance är cirka 2 ml/min/kg. Cirka 20-60 % av dosen utsöndras via urinen inom 96 timmar (cirka 33 % i oförändrad form, cirka 43 % som EDDP och cirka 5-10 % som EMDP). Förhållandet mellan EDP och oförändrat metadon är vanligtvis mycket högre i urinen hos patienter som får metadonbehandling jämfört med vanliga överdoseringar. Eliminering av oförändrat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med surhetsgraden på urinen. Cirka 30 % av dosen elimineras i feces men denna andel minskar normalt sett vid högre doser. Cirka 75 % av total elimination är okonjugerad.

Särskilda patientgrupper

Det är ingen signifikant skillnad på farmakokinetiken mellan män och kvinnor. Clearance för metadon minskar endast i viss utsträckning hos äldre (> 65 år).

På grund av ökad exponering bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Höga doser av metadon orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, där de flesta rapporter omfattade exencefali och defekter i det centrala nervsystemet. Neuralrördefekter i cervikalregionen finns rapporterade hos möss. Utebliven stängning av neuralröret sågs hos kycklingembryo. Metadon var inte teratogent hos råtta och kanin. Hos råtta fann man kullar med färre antal samt ökad dödlighet, hämning av tillväxten, neurologiska beteendeeffekter och minskad vikt av hjärnan hos avkomman. Minskad benbildning i fingrarna, bröstbenet och skallbenet sågs hos möss samt ett lägre antal foster per kull. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218)

Etanol

Natriumcitrat

Citronsyra, vattenfri

Sackarinnatrium

Maskeringsarom

Smakämne (svart vinbär/äpple)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Särskilda förvaringsanvisningar

1 mg/ml oral lösning tillhandahålls i bruna plastflaskor (PET) om 30 ml, 50 ml, 100 ml eller 150 ml.
Förpackningsstorlekar: 15 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml, 35 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml, 55 ml, 60 ml, 65 ml, 70 ml, 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 110 ml, 120 ml, 130 ml, 140 ml och 150 ml.
Enskilda flaskor eller förpackningar om 3 respektive 7 flaskor.

2 mg/ml oral lösning tillhandahålls i bruna plastflaskor (PET) om 30 ml, 50 ml eller 100 ml.
Förpackningsstorlekar: 30 ml, 35 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml, 55 ml, 60 ml, 65 ml, 70 ml, 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml och 100 ml.
Enskilda flaskor eller förpackningar om 3 respektive 7 flaskor.

5 mg/ml oral lösning tillhandahålls i bruna plastflaskor (PET) om 30 ml eller 50 ml.
Förpackningsstorlekar: 14 ml, 16 ml, 18 ml, 20 ml, 22 ml, 24 ml, 26 ml, 28 ml, 30 ml, 32 ml, 34 ml, 36 ml, 38 ml, 40 ml, 42 ml, 44 ml, 46 ml, 48 ml och 50 ml.
Enskilda flaskor eller förpackningar om 3 respektive 7 flaskor.

Metadon dne oral lösning tillhandahålls i förpackningar med barnsäkra och förseglade skruvkorkar; PP-kapsel med LDPE-tätning.

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

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 OSLO
Norge

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 25310
2 mg/ml: 45796
5 mg/ml: 25311

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1 mg/ml och 5 mg/ml: 2007-08-10/2010-04-06
2 mg/ml: 2011-08-26/2016-07-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÈN

2023-08-14