

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methadone Martindale Pharma 2 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2 mg metadonhydroklorid.
Innehåller även para-orange (E110) 0,008 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.
Klar, gul till orange lösning med apelsinluk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med 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 läkemedelsmissbrukare som godkänts av behörig myndighet.

Endast för oral administrering. Läkemedlet får ej injiceras.

Dosen måste anpassas för varje enskild patient.

Vanlig initialdos är 10–30 mg. För patienter med hög opioid tolerans är initialdosen 25–40 mg. Dosen ökas i steg om 10 mg i taget under en tidrymd av 3 veckor, vanligen till 70 eller 80 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på 4 veckor justeras dosen tills patienten inte har något rusberoende och ej uppvisar kliniska tecken på påverkan på psykomotoriska funktioner eller abstinenssymtom. Vanlig dos är 60–120 mg metadon dagligen men vissa patienter kan behöva högre doser. Dosen 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 administreras normalt en gång dagligen. Vid mer frekvent administrering finns en risk för ackumulering och överdosering. Förpackningsstorleken 500 ml skall endast hanteras av sjukvårdspersonal. Den högsta rekommenderade dosen, som endast bör användas i sällsynta fall, är 150 mg/dygn (om inte andra rekommendationer givits nationellt). Orsaken till denna dosbegränsning är en ökad frekvens av QT-förlängning, torsades de pointes och fall av hjärtstillestånd i de högre dosområdena (se avsnitt 4.4). Höga doser kan även framkalla låggradig (men oönskad) eufori i några timmar efter den dagliga dosen.

Patienten skall observeras i samband med dosökningar så att oönskade reaktioner kan upptäckas. Patientens serumnivå ökar under upp till 2 timmar och det är viktigt att tecken på överdosering eller andra allvarliga/obehagliga reaktioner upptäcks.

Vissa patienter utvecklar autoinduktion, vilket leder till att läkemedlet metaboliseras snabbare i kroppen. I sådana fall måste dosen ökas en eller flera gånger för att bibehålla optimal effekt.

Om patienten har behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t.ex. buprenorfin) skall dosen reduceras gradvis när metadonbehandlingen inleds. Om metadonbehandlingen avbryts och ett byte till sublinguallt buprenorfin planeras (speciellt i kombination med naloxon) skall metadondosen reduceras till 30 mg/dygn initialt för att undvika utsättningssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Försiktighet måste iakttas efter administrering till gamla eller sjuka patienter. Metadon får ej ges till barn (se avsnitt 4.3). Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

Nedsatt leverfunktion

Kronisk virushepatit är vanlig hos missbrukare. Försiktighet rekommenderas om Methadone Martindale Pharma 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. Methadone Martindale Pharma 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 den ej ger tillräcklig effekt eller om patienten inte kan tolerera den. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandlingen måste avbrytas bör detta ske genom en gradvis dosreduktion. Dosen kan minskas relativt snabbt i början, men reduktionen måste gå långsamt i slutfasen (från 20 mg dagligen och nedåt).

För ytterligare information, se de nationella riktlinjerna för metadonbehandling.

4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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 skall 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.

EKG-övervakning bör övervägas för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, i synnerhet kvinnor.

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 skall det förvaras på en säker plats, utom räckhåll för barn.

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Metadon är ett opioidanalgetikum som i sig själv är mycket beroendeframkallande. Det har en lång halveringstid och kan därför ackumuleras. En engångsdos som minskar symtomen kan, om den upprepas dagligen, leda till ackumulering och eventuellt dödsfall.

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

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Methadone Martindale Pharma 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 symptom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad 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 potentiella effekt och biverkningar hos 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 under upp till två timmar, och det är viktigt att eventuella överdoseringsreaktioner eller andra farliga/allvarliga reaktioner noteras.

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion skall metadon användas med försiktighet. Metaboliseringen 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).

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 hjärtkärlsjukdom löper förhöjd risk att drabbas av hypotoni och synkope.

Läkemedlet innehåller para-orange (E110), som kan ge allergiska reaktioner, och apelsinarom (innehållande propylenglykol) som kan ge alkoholliknande symtom.

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-inducerare: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Induktion av CYP3A4 ökar eliminationen av metadon och leder till sänkta plasmanivåer. Inducerare 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 enzyminduktionen 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-inducerare avbryts bör metadondosen reduceras.

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, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluoxetin, fluvoxamin, 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.

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 fördubbling 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. På grund av ömsesidiga interaktioner mellan zidovudin och metadon (zidovudin är en CYP3A4-inducerare) kan typiska opioidabstinenssymtom utvecklas vid samtidig användning (huvudvärk, muskelsmär, trötthet och irritabilitet).

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.

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.

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 antimuskariska 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 bestämmningar 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.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Begränsade data från användning av metadon under graviditet hos människa visar ingen förhöjd risk för medfödda missbildningar. 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 oral lösning omedelbart före och under förlossningen rekommenderas ej på grund av risken för neonatal andningsdepression.

Amning:

Metadon utsöndras i bröstmjolk och den genomsnittliga mjolk/plasmakvoten ligger på 0,8. Amning kan ske vid doser på upp till 20 mg dagligen. Vid högre doser måste fördelarna med amning vägas mot de möjliga negativa effekterna på barnet.

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 det inte har förekommit några missbrukssymtom under de senaste sex månaderna. Hur snart patienten åter är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar i hög grad från person till person och måste fastställas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna 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 de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är otillfredsställande.

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

De biverkningar som listas nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Dessa biverkningar ses oftare hos icke opioidtoleranta personer. Frekvensgrupperna är definierade 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).

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvens	Biverkning
Undersökningar	vanlig	viktökning
Metabolism och nutrition	ingen känd frekvens	hypokalemi, hypomagnesemi
	vanliga	vätskeretention

	mindre vanliga	anorexi
Blodet och lymfsystemet	ingen känd frekvens	reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mindre vanliga	lungödem, andningsdepression
	ingen känd frekvens	Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	mycket vanliga	illamående, kräkningar
	vanliga	förstoppning
	mindre vanliga	muntorrhet, glossit
Psykiska störningar	vanliga	eufori, hallucinationer
	mindre vanliga	dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsatt libido
	ingen känd frekvens	Beroende
Öron och balansorgan	vanliga	vertigo
Ögon	vanliga	dimsyn, mios
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	sedering
	mindre vanliga	huvudvärk, synkope,
Hud och subkutan vävnad	vanliga	övergående hudutslag, svettning
	mindre vanliga	pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga 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, hypotension
Hjärtat	sällsynta	bradykardi, hjärklappning, fall av förlängda QT-intervall och "torsades de pointes" har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt vid höga doser
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	urinretention och antidiuretisk effekt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	nedsatt potens och amenorré

Vid långvarigt bruk av metadon, som vid underhållsbehandling, avtar biverkningarna successivt och progressivt under en period på flera veckor. Dock kvarstår ofta förstoppning och svettning.

Långvarigt bruk av metadon kan leda till ett morfinliknande beroende. Abstinenssyndromen liknar dem som ses med morfin och heroin. De är dock mindre intensiva men mer långvariga.

4.9 Överdoser

Symtom:

Allvarlig överdosering kännetecknas av andningssvikt, extrem dåsighet 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 kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering, speciellt vid intravenös administrering.

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 man iakttäta stor försiktighet 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 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: distributionsvolym: 5 L/kg. Proteinbindning: upp till 90 %, 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.

Speciella 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. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E211)

Natriumcyklammat

Sackarinnatrium

Para-orange (E110)

Blodapelsinarom (innehållande propylenglykol)

Saltsyra

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 3 år.

Öppnad: 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska med plastpropp (lock av HDPE och innerpropp av PP).

Innehåll: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 och 500 ml.

Metadon levereras i förpackningar innehållande en flaska eller i multipack innehållande 7 eller 24 flaskor. Multipack innehållande 24 flaskor skall endast användas av sjukhus eller sjukvårdspersonal.

Varje flaska levereras med bipacksedel i en ask av kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förpackningsstorleken 500 ml är en dispenseringsförpackning och skall endast användas av sjukvårdspersonal.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline
Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28045

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2009-10-23

Datum for senaste förnyelse: 2014-02-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-06