

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon dne pharma 5 mg tabletti
Metadon dne pharma 10 mg tabletti
Metadon dne pharma 20 mg tabletti
Metadon dne pharma 40 mg tabletti
Metadon dne pharma 60 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metadon dne pharma 5 mg tabletti
1 tabletti sisältää 5 mg metadonihydrokloridia.
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 53,862 mg laktoosia (monohydraattina) ja 6,075 mg sakkaroosia.

Metadon dne pharma 10 mg tabletti
1 tabletti sisältää 10 mg metadonihydrokloridia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 107,726 mg laktoosia (monohydraattina) ja 12,150 mg sakkaroosia.

Metadon dne pharma 20 mg tabletti
1 tabletti sisältää 20 mg metadonihydrokloridia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 107,726 mg laktoosia (monohydraattina) ja 12,150 mg sakkaroosia.

Metadon dne pharma 40 mg tabletti
1 tabletti sisältää 40 mg metadonihydrokloridia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 215,451 mg laktoosia (monohydraattina) ja 24,300 mg sakkaroosia.

Metadon dne pharma 60 mg tabletti
1 tabletti sisältää 60 mg metadonihydrokloridia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
1 tabletti sisältää 323,177 mg laktoosia (monohydraattina) ja 36,450 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, yksipuolisesti kupera, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «5» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on läpimitaltaan $7,1 \pm 0,2$ mm ja paksuudeltaan $2,8 \pm 0,5$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

10 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, yksipuolisesti kupera, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «10» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on läpimitaltaan $9,2 \pm 0,2$ mm ja paksuudeltaan $3,9 \pm 0,5$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

20 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, molemmin puolin kupera, pitkänomainen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «20» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on pituudeltaan $13,5 \pm 0,2$ mm,

leveydeltään $5,5 \pm 0,2$ mm ja paksuudeltaan $3,6 \pm 0,5$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

40 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, yksipuolisesti kupera, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «40» ja toisella puolella ristikkäisjakouurre. Tabletti on läpimitaltaan $12,1 \pm 0,2$ mm ja paksuudeltaan $4,8 \pm 0,6$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen tai neljään yhtä suureen annokseen.

60 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, molemmin puolin kupera, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «60» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on pituudeltaan $17,5 \pm 0,2$ mm, leveydeltään $9,0 \pm 0,2$ mm ja paksuudeltaan $6,2 \pm 0,8$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvaisten, yli 18-vuotiaiden aikuisten ylläpitohoito samanaikaisesti lääkkeellisen ja psykologisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen kanssa. Metadonikorvaushoitoa saavat antaa opioidiriippuvuuden hoitoon perehtyneet lääkärit mieluiten opioidiriippuvuuden hoitoon erikoistuneissa yksiköissä.

Jos lääke on määrätty käytettäväksi kotona, lääkärin on varmistettava, että korvausvalmisteiden toimittamisesta aiheutuva vaara potilaalle itselleen tai ulkoisille uhkille ehkäistään mahdollisuuksien mukaan ja että potilas käyttää hänelle määrättyä korvauslääkitystä käyttötarkoituksen mukaisesti.

Jos potilas käyttää lääkettä väärin tai virheellisesti, kotilääkitys on lopetettava välittömästi.

4.2 Annostus ja antotapa

Tavanomainen aloitusannos on 10–30 mg. Potilaille, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan 10 mg kerrallaan kolmen viikon aikana, tavallisesti 70–80 mg:aan vrk:ssa. Suositellun neljä viikkoa kestävä vakautusjakson jälkeen annosta säädetään, kunnes potilaalla ei enää ole päihtymisen tarvetta, kliinisiä merkkejä psykomotorisista vaikutuksista eikä vieroitusoireita. Tavanomainen metadonin vuorokausiannos on 60–120 mg, mutta jotkut potilaat saattavat tarvita tätäkin suurempia annoksia. Annos määritetään kliinisen arvioinnin ja seerumipitoisuuksien perusteella. Kliininen arviointi on ensiarvoisen tärkeää. Metadonia annetaan tavallisesti kerran vuorokaudessa. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy kumuloitumisen ja yliannostuksen vaara. 100 mg/vrk ylittäviin annoksiin liittyy erityisesti QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien takykardian (torsade de pointes) ja sydänpysähdyksen vaara. Tämän vuoksi potilailta on tutkittava EKG ennen hoidon aloittamista, kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen, ennen kuin annosta suurennetaan, ja ainakin kerran vuodessa.

Potilasta on tarkkailtava annoksen nostamisen jälkeen ei-toivottujen reaktioiden havaitsemiseksi. Potilaan seerumin metadonipitoisuus kohoaa jopa kahden tunnin ajan ja on tärkeää, että yliannostuksen tai muiden vakavien/epämiellyttävien reaktioiden merkit havaitaan.

Joillekin potilaille kehittyy autoinduktio, jolloin lääkevalmisteiden metabolia kehossa kiihtyy. Näissä tapauksissa annosta on nostettava kerran tai useammin optimaalisen tehon ylläpitämiseksi. Jos metadonihoito keskeytetään ja suunnitellaan siirtymistä kielenalaiseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa), metadoniannosta on pienennettävä aluksi 30–50 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta. Metadonilääkityksen lopettamisen jälkeen pitää odottaa vähintään 24 tuntia tai kunnes vieroitusoireita esiintyy (esim. 48–72 tuntia), jotta reseptorit vapautuvat ja buprenorfiiniin siirtyminen tapahtuu sujuvasti.

Läkkäät

Metadonin pitkä puoliintumisaika plasmassa saattaa aiheuttaa lääkkeen kumuloitumista etenkin, jos munuaisten toiminta on heikkoa. Kuten muut opioidit, metadonikin voi aiheuttaa sekavuutta tässä ikäryhmässä. Huolellinen tarkkailu on sen vuoksi aiheellista (ks. kohta 4.4).

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Metadonia ei suositella käytettäväksi tässä ikäryhmässä, koska ei ole riittävää kliinistä kokemusta sopivan annostusohjelman määrittämiseksi. Lapset ovat lisäksi erityisen herkkiä metadonin hengitystä lamaaville ja keskushermostoa vaimentaville vaikutuksille.

Heikentynyt maksan toiminta

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metadonia potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, koska heillä metadoni metaboloituu hitaammin kuin muilla potilailla. Metadonia on annettava suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa (ks. myös kohta 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos metadonia käytetään potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Annostusta on pienennettävä munuaistoiminnasta riippuen.

Hoidon lopettaminen

Hoito on keskeytettävä, jos riittävää tehoa ei saavuteta tai jos potilas ei siedä hoitoa. Vaikutuksen arvioinnissa on noudatettava kansallisia ohjeita.

Jos hoito täytyy lopettaa, annosta on pienennettävä asteittain. Aluksi annosta voi pienentää suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa (20 mg:n vuorokausiannoksesta alaspäin) sitä on pienennettävä hitaasti.

Antotapa:

Tämä valmiste on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi, eikä sitä saa injektoida. Lääkärin on selvitettävä potilaalle, että lääkkeen otto suun kautta on ainoa tehokas ja turvallinen tapa käyttää sitä. Valmiste otetaan samaan aikaan joka päivä.

Tabletit voi ottaa kokonaisina tai ne voi helposti liuottaa veteen, appelsiini- tai omenamehuun. Liuokset on tarkoitettu otettavaksi välittömästi (esim. valvotussa huumeidenkäytön vieroitushoidossa).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä) käyttävät potilaat, tai potilaat, jotka ovat käyttäneet niitä kahden edeltävän viikon aikana (ks. kohta 4.5).
- Hengityslama, erityisesti syanoosi ja keuhkoputkien liiallinen limaneritys.
- Akuutti hengitysteitä ahtauttava sairaus tai astmakohtaus.
- Tunnettu tai epäilty suolilama.

Korvaushoidon aikana ei saa antaa huumeantagonisteja tai muita agonisteja/antagonisteja (esim. pentatsosiinia ja buprenorfiinia) muutoin kuin yliannostuksen hoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito pitää toteuttaa äärimmäistä varovaisuutta noudattaen seuraavanlaisissa tapauksissa:

- Riskialttiit potilaat: Itsemurhayritykset, joissa opiaattien kanssa on otettu etenkin trisyklisiä masennuslääkkeitä, alkoholia ja muita keskushermostoa lamaavia aineita, saattavat liittyä huumeriippuvuuden kliiniseen kuvaan. Yksilöllistä arviointia ja hoidon suunnittelua sairaalolosuhteissa on harkittava sellaisille potilaille, jotka jatkavat kontrolloimatonta huumeenkäyttöä ja riskialtista käytöstä asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta.
- Akuutti vatsa. Metadonihoito, kuten muukin μ -agonistihoito saattaa vaikeuttaa akuuteista vatsasairauksista kärsivien potilaiden diagnoosin tai kliinisen tilan kehittymisen arvioimista. Siksi potilaita, joilla esiintyy akuutin vatsan oireita on seurattava tarkasti, kunnes diagnoosi on tehty.

- Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt QT-aika tai elektrolyyttien epätasapaino, varsinkin hypokalemia.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Metadoni on riippuvuutta aiheuttava lääkeaine ja voi aiheuttaa riippuvuutta pitkäaikaisessa ja toistuvassa käytössä. Fyysistä ja henkistä riippuvuutta sekä toleranssia esiintyy. Metadoni voi aiheuttaa uneliaisuutta ja alentaa tajunnan tasoa. Toleranssi näille vaikutuksille voi muodostua toistuvan käytön jälkeen.

Hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa vieroitusoireisiin.

Metadonia saavat käyttää opioidiriippuvaisten potilaiden hoitoon vain tehtävään valtuutetut lääkärit, sillä korvaushoidossa yleisesti käytetty annostus saattaa johtaa vaikeaan kuolemaan johtavaan myrkytykseen potilailla, joilla ei ole opiaattitoleranssia.

Muiden opioidien tavoin metadonin toistuva anto voi johtaa toleranssin ja fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen.

Metadonin perinteisen valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan.

Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussa (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihdeiden käyttöhäiriöitä (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Potilaita on seurattava päihdehäiriön käyttäytymisen (esim. ennen aikaisten reseptin uusimispyyntöjen) havaitsemiseksi. Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psyykenlääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön oireita ja löydöksiä, on harkittava addiktioihin erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

Maha-suolikanavan motiliteetti

Opioidit kuten metadoni voivat aiheuttaa ummetusta, joka on erityisen vaarallista potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt. Tämän vuoksi ummetusta ehkäisevät toimenpiteet on syytä aloittaa varhain.

Varotoimet

Erityistä lääketieteellistä seuranta vaativat:

- hypotensio samanaikaisen hypovolemian kanssa,
- sappitesairaudet,
- obstruktiiviset ja tulehdukselliset suolistosairaudet,
- eturauhasen liikakasvu ja siihen liittyvä jäännösvirtsan muodostuminen
- tunnettu tai epäilty QT-ajan pidentyminen (joka voi johtua myös muiden lääkkeiden annosta) tai elektrolyyttipoikkeamat, etenkin hypokalemia,
- kliinisesti merkittävä bradykardia,
- pitkälle edennyt tai iskeeminen sydänsairaus,
- sydämen johtumishäiriöt anamneesissa,
- hoito luokan I ja III rytmihäiriölääkkeillä,
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6),
- alentunut tajunnan taso,
- muiden keskushermostoa tai hengityselimiä lamaavien lääkkeiden käyttö,

- sairaudet, joissa hengityslamaa on vältettävä,
- lisääntynyt kallonsisäinen paine,
- antiretroviraalisen hoidon aloitus tai lopetus, koska metadonipitoisuudet voivat vähentyä tai lisääntyä antiretroviraalisten aineiden vaikutuksesta (ks. kohta 4.5),
- haimatulehdus,
- samanaikainen hoito sytokromi P450 CYP3A4-entsyymien estäjillä (ks. kohta 4.5),
- kouristukset,
- kilpirauhasen vajaatoiminta,
- lisämunuaiskuoren vajaatoiminta,
- sokki,
- myastenia gravis.

Metadonin aloitusannoksen on oltava pienempi potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus, tai eturauhasen liikakasvu.

Korvaushoitoa saaviin potilaisiin kohdistuvat erityiset riskit

- Metadoni voi aiheuttaa väärinkäyttöä ja muiden voimakkaiden opioidien kaltaista riippuvuutta.
- Korvaushoidon aikana on tarpeen suorittaa määrääkäsia virtsakokeita (myös kvantitatiivisia analyyseja) opiaattien, barbituraattien, metakvalonin ja bentsodiatsepiinien toteamiseksi sekä tarpeen mukaan kokaiinin ja amfetamiinien ja niiden metaboliittien toteamiseksi (ks. oikeusperusta kansallisesta lainsäädännöstä).
- Käytettäessä suuria vuorokausiannoksia, somaattisen ja psyykkisen terveydentilan tiivis lääketieteellinen seuranta on välttämätöntä.
- Hoito opioidiantagonisteilla aiheuttaa vieroitusoireita.
- Hoito on aina lopetettava asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidikipuläkkeet voivat aiheuttaa korjautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, voimattomuus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

Sukupuolihormonipitoisuuksien lasku ja prolaktiinipitoisuuden kohoaminen

Pitkäaikaiseen opioidikipuläkkeiden käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien pitoisuuksien laskua ja prolaktiinipitoisuuden kohoamista. Oireita ovat muun muassa libidon heikentyminen, impotenssi ja amenorrea.

Hypoglykemia

Metadonin yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä on havaittu hypoglykemiaa. Verensokerin säännöllistä seurantaa suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Potilaalle on ilmoitettava, että Metadon dne pharma -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden (alkoholi, laittomat opioidit, muut keskushermostoa lamaavat aineet, kuten uniläkkeet, tai muut korvauslääkkeet), samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman.

Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Metadon dne pharma-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehokas annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin tärkeää neuvoa potilaita ja heidän läheisiään tunnistamaan tällaiset oireet (ks. kohta 4.5).

Sydämen rytmihäiriö

In vivo- ja *in vitro*-tutkimukset ovat osoittaneet, että metadoni salpaa sydämen kaliumkanavia ja pidentää sydämen repolarisaatiota (toisin sanoen QT-aikaa). Metadonihoidon aikana on havaittu QT-ajan pidentymistä ja vakavia rytmihäiriöitä, joita näyttää esiintyvän useammin korkeilla annoksilla.

Erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymisen riski (esim. sydämen hypertrofia, diureettien samanaikainen käyttö, hypokalemia, hypomagnesemia), potilaita, jotka ovat aiemmin kärsineet pitkittyneestä sydämen repolarisaatiosta, potilaita, jotka käyttävät sydämen repolarisaatioon tai metadonin metaboliaan vaikuttavia lääkkeitä, sekä potilaita, joilla on suurentunut riski saada rytmihäiriö.

Periaatteessa kaikilta potilailta on tiedusteltava aiemmista sydänsairauksista ja selittämättömistä pyörtymiskohtauksista ennen hoidon aloittamista. Potilaalle on kerrottava sydämen rytmihäiriön mahdollisuudesta.

EKG on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen, jotta voidaan osoittaa ja mitata korvauslääkkeen vaikutus QT-aikaan. Samoin on suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus ennen annoksen suurentamista ja vähintään vuosittain. Jos potilaalla on selittämättömiä pyörtymiskohtauksia, on sydänperäisen syyn mahdollisuus otettava huomioon. Jos lisälääkitykseen tehdään muutoksia, on otettava huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus QT-aikaan.

Metadonin käyttöä potilaille, joilla jo tiedetään olevan pidentynyt QT-aika, ei ole systemaattisesti tutkittu.

Metadonia annetaan äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, esim. jos potilaalla on

- sydämen johtumishäiriöitä anamneesissa
- pitkälle edennyt tai iskeeminen sydänsairaus,
- sydämen hypertrofia
- maksasairaus
- suvussa äkkikuolemia
- elektrolyyttipoikkeamat, so. hypokalemia, hypomagnesemia,
- samanaikainen hoito aineilla, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä,
- samanaikainen hoito aineilla, jotka voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä (esim diureetit),
- samanaikainen hoito sytokromi CYP3A4-entsyymin estäjillä (ks. kohta 4.5).

Keuhkot ja hengitys

Hengityslama

Hengityslama on metadonin pääasiallinen riski. Vaikka vakava, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava hengityslama voi tulla milloin tahansa metadonin käytön aikana, riski on suurin hoidon alussa ja annoksen lisäämisen jälkeen. Metadonin voimakkain hengitystä lamaava vaikutus ilmenee myöhemmin ja kestää kauemmin kuin voimakkain kipua lievittävä vaikutus, varsinkin annostelun alkuvaiheessa. Potilasta on sen vuoksi tarkkailtava tiiviisti metadonihoidon alussa ja annoslisäysten jälkeen.

Metadonin oikea annostelu ja titraus ovat ensiarvoisen tärkeitä hengityslaman riskin pienentämiseksi. Jos metadonin annostus on liian suuri, potilaan siirtyminen toisesta opioidivalmisteesta voi aiheuttaa kuolemaan johtavan yliannoksen jo ensimmäisellä annoksella. Lisäksi hengityslamaa on ilmoitettu esiintyneen metadonin käytön yhteydessä, kun lääkettä käytettiin suositusten mukaan, ei virheellisesti eikä väärin.

Metadonia ei saa käyttää potilaille, joilla on hengityslama eikä potilaille, joilla on sairauksia, jotka lisäävät hengenvaarallisen hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.3).

Kuten muita opioideja, metadoniakin on käytettävä varoen potilaille, joilla on

- astma
- krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- cor pulmonale

- huomattava hengitysvajaus
- hengityksen vajaatoimintahypoksia tai hyperkapnia.

Tavalliset, terapeuttiset lääkeannoksetkin saattavat näillä potilailla heikentää hengitystä entisestään samalla lisäten hengitysteiden resistenssiä jopa hengityspysähdykseen saakka.

Jo olemassa olevan astman pahenemista, ihottumaa ja eosinofiliaa saattaa esiintyä potilailla, joilla on atopiataipumusta.

Kohonnut kallonsisäinen paine

Huumausaineiden aiheuttama hengitysdepressio ja niiden kyky kohottaa aivoselkäydinnesteen painetta saattavat huomattavasti lisääntyä, jos potilaalla on päävamma tai kohonnut kallonsisäinen paine.

Opioideilla on lisäksi haittavaikutuksia, jotka voivat vaikeuttaa päävammasta kärsivien potilaiden kliinisen tilan kehittymisen arvioimista.

μ -agonistiprofiilinsa vuoksi metadonia on tällaisilla potilailla käytettävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, ja ainoastaan mikäli sitä pidetään ehdottoman aiheellisena.

Muuta tietoa

Hoidon lopettaminen opioidiantagonistin toistuvan käytön jälkeen aiheuttaa vieroitusoireita.

Metadonin käyttö potilaalla, jolla ei ole opioidiresistenssiä on hengenvaarallista ja saattaa johtaa hengityspysähdykseen ja kuolemaan. Siksi tätä lääkettä on pysyvästi pakollista säilyttää turvallisessa paikassa poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Metadon dne pharma on tarkoitettu korvaushoitoon ja vain suun kautta otettavaksi. Metadon dne pharma-valmisteen suonensisäinen väärinkäyttö voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin ja mahdollisesti kuolemaan.

Rinnakkaiskäyttö

Huumeiden, alkoholin ja lääkevalmisteiden väärinkäyttö korvaushoidon aikana saattaa johtaa hengenvaarallisiin tiloihin ja sitä on vältettävä kaikin keinoin. Tarvittaessa voidaan tehdä säännöllisiä virtsakokeita muiden laittomien lääkeaineiden mahdollisen sekakäytön määrittämiseksi.

Kipu ja liitännäissairaudet

- Metadonin kipua lieventävä vaikutus voi vaikeuttaa mahdollisen liitännäissairauden oireiden havaitsemista. Potilaalle on annettava tietoa tai järjestettävä riittävää seuranta tarpeen mukaan.
- Jos korvaushoidon aikana esiintyy kipua, on lisäkipulääkitys tarpeen somaattisen korrelaation tarkistuksen jälkeen (hoito erikoistuneessa yksikössä, mikäli aiheellista).
- Annosta suositellaan pienennettäväksi iäkkäille ja munuaissairauksista sekä vaikeista maksasairauksista kärsiville potilaille sekä potilaille, joilla on huono yleiskunto (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Metadonia ei suositella käytettäväksi **korvaushoidossa** lapsille ja nuorille.

Metadon dne pharma sisältää sakkaroosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin puute, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Metadon dne pharma sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puute tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

P-glykoproteiinin estäjät

Metadoni on p-glykoproteiinin substraatti. Kaikki p-glykoproteiinia estävät lääkevalmisteet (esim. kinidiini, verapamiili, siklosporiini) voivat suurentaa metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua voimistuneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

CYP3A4-entsyymin induktorit

Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n induktion johdosta metadonin puhdistuma lisääntyy ja sen plasmapitoisuudet pienenevät. Tämän entsyymin induktorit (barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni ja *Hypericum perforatum* (mäkikuisma)) saattavat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi kolmen viikon hoitajakson jälkeen, jonka aikana annettiin 600 mg efavirentsiä vuorokaudessa, keskimääräinen maksimaalinen pitoisuus plasmassa väheni 48 % ja altistus 57 % metadonihoidon (35–100 mg/vuorokaudessa) saaneilla potilailla.

Entsyymin induktion seuraukset korostuvat, jos induktori annetaan metadonihoidon aloitusta alkaen. Vieroitusoireita on raportoitu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena ja metadonin annoksen nostaminen voi sen vuoksi olla tarpeen. Jos hoito CYP3A4:n induktorilla keskeytetään, metadonin annosta on pienennettävä.

CYP3A4-entsyymin estäjät

Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n eston vaikutuksesta metadonin puhdistuma pienenee. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien anto (esim. kannabinoideit, siprofloksasiini, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetidiini, nefatsodoni ja telitromysiini) saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Yhteiskäytössä fluvoksamiinin kanssa metadonin pitoisuudet seerumissa nousivat 40–100 %. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonin ylläpito-hoidossa oleville potilaille, on oltava tietoinen yliannostusriskistä.

Metadonin samanaikainen anto metamitsolin kanssa, joka on metaboloivien entsyymien – mukaan lukien CYP2B6:n ja CYP3A4:n – estäjä, saattaa pienentää metadonin pitoisuutta plasmassa ja mahdollisesti heikentää sen kliinistä tehoa.

Metamitsolin ja metadonin yhteiskäytössä suositellaan siksi varovaisuutta, ja kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuutta on seurattava asianmukaisesti.

CYP2D6-entsyymin estäjät

Fluoksetiini ja paroksetiini estävät metadonin metaboloitumista nopeilla metaboloijilla ja suurentavat metadonin pitoisuuksia estämällä CYP2D6:n toimintaa.

Virtsan happamuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet

Metadoni on heikko emäs. Virtsaa hapattavat aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat lisätä metadonin munuaispuhdistumaa. On suositeltavaa, että metadonihoidon saavat potilaat välttävät ammoniumkloridia sisältäviä tuotteita (salmiakki).

Samanaikainen HIV-infektion hoito

Jotkut proteaasineestäjät (amprenaviiri, efavirentsi, nevirapiini, nelfinaviiri, abakaviiri, telapreviiri, darunaviiri/ritonaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät pienentävän metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin käytön yhteydessä tsidovudiinin (eräs nukleosidianalogi) pitoisuudet plasmassa kohoavat sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä on havaittavissa selvemmin tsidovudiinin oraalisen käytön kuin laskimonsisäisen käytön jälkeen. Tämä havainto johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estosta ja täten tsidovudiinin eliminaation vähentymisestä. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti metadonihoidon aikana tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Tsidovudiinin annosta saattaa tämän johdosta olla tarpeen pienentää. Tsidovudiinin ja metadonin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa tyypillisiä opioidivieroitusoireita (päänsärky, lihaskipu, väsymys ja ärtyneisyys) yhteisvaikutusten seurauksena (tsidovudiini on CYP3A4-entsyymin induktori).

Didanosini ja stavudiini

Metadoni hidastaa stavudiinin ja didanosiinin imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiinin biologisen hyötyosuuden pienenemiseen.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Opioidiantagonistit

Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät metadonin vaikutusta ja aiheuttavat vieroitusoireita. Samoin buprenorfiini saattaa laukaista vieroitusoireita.

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kesto on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Metadonihoidossa hitaasti eliminoituvalle metadonille kehittyy vähitellen toleranssi, ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annoslisäykset on siksi tehtävä varoen ja annosta lisättävä asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

Peristaltiikkaa estävät lääkeaineet ja antimuskariiniset valmisteet

Metadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkeaineiden (loperamidin ja difenoksylaatin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidianalgeettien ja antimuskariinisten valmisteiden yhteiskäytöstä voi olla seurauksena virtsaumpi, vaikea ummetus tai suolilama, etenkin pitkäaikaisessa käytössä. Kun metadonia ja antikolinergisiä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilasta on tarkkailtava virtsaummen tai heikentyneen peristaltiikan oireiden havaitsemiseksi.

QT-ajan pidentyminen

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos lääkevalmisteita, jotka saattavat pidentää QT-aikaa määrätään käytettäväksi yhdessä metadonin kanssa (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä metadonin ja mahdollisten arytmogeenisten lääkeaineiden kanssa. Tällaisia ovat luokan I ja III rytmihäiriölääkkeet, jotkut neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet sekä kalsiumkanavan estäjät.

Varovaisuutta on myös noudatettava määrättäessä lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä elektrolyyttihäiriöitä (hypomagnesemia, hypokalemia). Näitä ovat diureetit (kuten spironolaktoni ja laksatiivit) ja harvinaisissa tapauksissa mineralokortikoidihormonit.

Serotonergiset lääkeaineet

Serotonergista oireyhtymää voi esiintyä, jos metadonia käytetään samanaikaisesti petidiinin, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien tai serotoniinitasoon vaikuttavien lääkeaineiden, kuten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA), kanssa. Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaas, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

MAO:n estäjät

Metadonin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa keskushermoston laman syvenemiseen, vaikeaan hypotensioon ja hengityspysähdykseen. Metadonia ei saa käyttää kahteen viikkoon MAO:n estäjähoidon päättymisestä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Analgeetit

Korvauslääkityksen analgeettinen vaikutus saattaa olla riittämätön pysyvää metadoniannosta käyttäville potilaille, joilla on fyysinen vamma, leikkauksen jälkeistä kipua tai muuta akuuttia kipua. Nämä potilaat tarvitsevat kipulääkkeitä, kuten opioideja, joiden käyttöaiheena on muiden potilaiden kokemaa vastaavanlainen kipu.

Koska metadonin käytössä kehittyy opioiditoleranssi, metadonihoidossa olevat, akuutin kivun hoitoon opioideja saavat potilaat voivat tarvita suurempia tai useampia annoksia verrattuna muihin potilaisiin, joilla ei ole opioiditoleranssia.

Gabapentinoidit

Opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Kannabidioli

Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

Vaikutukset diagnostisiin tai laboratoriotutkimuksiin

Opioidianalgeetit hidastavat mahan tyhjentymistä ja tekevät jotkut koetulokset pätemättömiksi. Teknetium[^{99m}Tc]-disofeniinin kulkeutuminen ohutsuoleen saattaa estyä ja plasman amylaasin ja lipaasin aktiivisuudet saattavat lisääntyä, koska opioidianalgeetit voivat supistaa Oddin sulkijalihasta ja siten kohottaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantamista ja muistuttavat sapenjohtimen tukkeumaa. Tämä saattaa vaikuttaa em. entsyymien diagnostiseen määrittämiseen jopa 24 tunnin ajan lääkevalmisteen antamisen jälkeen. Aivoselkäydinnesteen (CSF) paine saattaa kohota, mikä johtuu hengityslaman indusoimasta hiilidioksidin retentiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metadoni läpäisee istukan.

Metadonin käytön raskauden aikana on oltava selvästi aiheellista ja sen ohella on toteutettava asianmukaista seurantaa, mieluiten siihen erikoistuneessa terveydenhuollon yksikössä. Pitkäaikaisesta käytöstä raskauden aikana saattaa olla seurauksena sikiön lääkeriippuvuus sekä vastasyntyneen vieroitusoireet, hengityslama ja pieni syntymäpaino.

Useissa ihmisillä suoritetuissa tutkimuksissa on osoitettu, ettei metadonin käyttö raskauden aikana johda synnynnäisten poikkeavuuksien huomattavaan lisääntymiseen, eikä se vaikuta synnytykseen. Riittävä korvaushoito ja vieroitusoireiden ehkäiseminen raskauden aikana on välttämätöntä sikiöön kohdistuvan vahingon minimoimiseksi. Annostuksen suurentaminen saattaa olla tarpeen raskauden aikaisen entsyymi-induktion takia. Sikiön hyvinvointi huomioon ottaen, voi olla aiheellista jakaa vuorokausiannos osiin korkeiden plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi ja kiihtyneen metadonin hajoamisen kompensoimiseksi, ja näin estää vieroitusoireiden kehittyminen.

Annoksen pienentäminen tai lääkkeen käytön lopettaminen raskauden aikana on aina suoritettava äidin ollessa huolellisessa seurannassa ja tiukan riski-/hyötyarvioinnin jälkeen.

Metadonikorvaushoitoa saavien naisten lapsilla on suhteellisesti pienempi syntymäpaino ja pään ympärysmitta kuin lääkkeille altistumattomilla lapsilla. Metadonikorvaushoitoa saaneiden naisten vastasyntyneistä lapsista 56:lla 92:sta oli esiintynyt vieroitusoireita.

Vieroitusoireita tai hengityslamaa saattaa esiintyä vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet jatkuvaa metadonihoitoa raskauden aikana. Raskaudenaikaisesta metadonille altistumisesta johtuvaa QT-aikaa pidentävää vaikutusta ei voida sulkea pois, joten 12-kytkentäinen EKG on otettava, jos vastasyntyneellä ilmenee bradykardiaa, takykardiaa tai epäsäännöllistä sydämensykeä.

Vastasyntyneen vieroitus lääkkeestä on toteutettava asianmukaisella lasten teho-osastolla, sillä metadonihoito voi johtaa sikiön lääketottumukseen ja lääkeriippuvuuden kehittymiseen sekä aiheuttaa vastasyntyneelle hoitoa vaativia vieroitusoireita.

Noin 60–80 % vastasyntyneistä tarvitsee sairaalahoitoa vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän takia.

Annoksen säätö (etenkin annoksen pienentäminen) saattaa olla tarpeen 1–2 viikon kuluessa syntymästä. Lisäksi on havaittu otitis median, neurologisten löydösten ja kuulohäiriöiden, psyykkisen ja motorisen kehityksen viivästyminen sekä silmän poikkeamien ilmaantumisen lisääntymistä.

Mahdollinen yhteys *in utero* -metadonille altistumisen ja kätkytkuolemien välillä ei vielä ole kiistattomasti arvioitavissa.

Imetys

Metadoni erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot sekä se, saako naispotilas metadonihoitoa vakaalla ylläpitoannoksella ja käyttääkö potilas edelleen huumeita. Jos imetystä harkitaan, metadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehoitettava imettävää äitiä tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta, ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia

oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvän metadonin määrä ei riitä täysin estämään vieroitusoireita rintaruokituilla vauvoilla, se saattaa lieventää vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän vaikeusastetta. Jos imetys on lopetettava, se on tehtävä vähitellen, koska äkillinen lopettaminen saattaa lisätä lapsen vieroitusoireita.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja metadonin mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Metadoniylläpitohoitoa saaneilla miehillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet, että metadoni alentaa seerumin testosteronipitoisuuksia, vähentää merkittävästi ejakulaatin määrää ja heikentää siittiöiden liikkuvuutta. Siittiöiden määrä metadonihoitoa saaneilla miehillä oli kaksinkertainen kontroleihin verrattuna. Tämä osoittaa kuitenkin sitä, ettei siemenneste ole laimentanut niiden pitoisuutta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metadoni vaikuttaa psykomotorisiin toimintoihin, kunnes potilaan tila on vakautettu. Potilas ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin hänen tilansa on vakaa eikä huumeiden käytöstä ole merkkejä viimeiseen kuuteen kuukauteen. Ajankohta, jona potilas on valmis ajamaan ja käyttämään koneita vaihtelee yksilöllisesti, ja sen arvioi lääkäri.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10\ 000$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Metadonihoidon alussa on olemassa hengityslaman vaara. Siksi hoito on aloitettava pienillä annoksilla ja annoksia suurennettava varoen.

Annoksen säätämisympäriksen aikana esiintyy hyvin usein vieroitusoireita. Näitä ovat ahdistuneisuus, ruokahaluttomuus, tahattomat nykivät ja tökkivät liikkeet, cutis anserina, masennus, ripuli, oksentelu, kuume, haukottelu, painonlasku, pahoinvointi, aivastelu, mustuaisten laajentuminen, ärtyneisyys, rinorrea, nukkumishalu (uneliaisuus), fyysinen kipu, heikkouskohtaukset, runsas hikoilu, suolikouristukset, takykardia, lisääntynyt kyynelehtiminen, vapina, rauhattomuus, vatsakouristukset sekä vilunväreet ja kuumat aallot.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: sekavuus

Tuntematon: euforia suurilla annoksilla käytävillä toleranteilla potilailla, dysforia, hallusinaatiot, levottomuus, desorientaatio, unettomuus ja ruokahaluttomuus, riippuvuus

Hermosto

Hyvin yleinen: heitehuimaus, pyöritys

Tuntematon: kouristuskohtaukset ja päänsärky

Sydän

Harvinainen: EKG-muutokset, mukaan lukien QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia, yleensä riskipotilailla tai suurilla metadoniannoksilla käytettäessä (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Harvinainen: matala verenpaine ja pyörtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina

Tuntematon: hengityslama (ks. kohta 4.4), sentraalinen uniapneaoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen ja ummetus

Maksa ja sappi

Tuntematon: Kuten muut opioideit, metadonikin voi aiheuttaa sappiteiden kouristuksia.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: Hikoilu

Tuntematon: Urtikaria, ihottumat ja kutina

Munuaiset ja virtsatie

Yleinen: virtsaumpi

Tuntematon: Kuten muilla opioideilla, metadonillakin on munuaisten verisuonia supistava vaikutus; antidiureettinen vaikutus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: astenia, edeema

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Metadonin pitkäaikaisen käytön on raportoitu liittyvän gynekomastian kehittymiseen ja hedelmällisyyden heikentymiseen miehillä (ks. kohta 4.6); libidon ja potenssin heikentyminen sekä galaktorea.

Umpieritys

Tuntematon: hypoadrenalismi, hyperprolaktinemia, ja alentunut seksuaalivietti

Opioidien käytön äkillisen lopettamisen jälkeen saatetaan havaita seuraavia vieroitusoireita: nivelkipu, ripuli, piloerektio, ruokahaluttomuus, hermostuneisuus tai rauhattomuus, rinorea, aivastelu, vapina tai täriseminen, vatsakoliikki, pahoinvointi, unihäiriöt, tavallista runsaampi hikoilu ja haukottelu, heikkous, takykardia ja selittämätön kuume. Asianmukaisten annoksen muutosten ja lääkkeen asteittaisen lopettamisen ansiosta nämä oireet ovat yleensä lieviä.

Huomautus

Kun vakaa annostus on saavutettu, haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste vähenevät asteittain useamman viikon kuluessa. Tästä huolimatta ummetus ja lisääntynyt hikoilu jäävät usein pysyviksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta (seuraavalle taholle):

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytykset opiaatteja käyttämättömillä henkilöillä

Henkeä uhkaava myrkytystila ja hengityslama voi kehittyä pienemmillä pitoisuuksilla kuin mitä saavutetaan korvaushoidossa, etenkin ei-toleranteilla henkilöillä (varsinkin lapsilla). Ei-toleranteilla aikuisilla tällainen voi kehittyä noin 20 mg:n metadonihydrokloridiannoksella.

Pediatriset potilaat

Alle 5 vuoden ikäisellä lapsella voi kehittyä myrkytystila noin 1 mg:n annoksella, sitä vanhemmalla lapsella noin 3 mg:n tai sitä suuremmalla annoksella.

Liiallisen metadonin käytön merkit ja oireet

Toleranssin muodostumisen ja jatkumisen ja metadonihydrokloridiannoksen väliset yhteisvaikutukset saattavat olla monimutkaisia. Annoksen pienentäminen on suositeltavaa, jos potilaalla esiintyy liiallisen metadonihydrokloridin vaikutusten merkkejä ja oireita joille on ominaista, että potilaalla on ”omituinen olo” ja huonontunut keskittymiskyky ja hän on unelias ja tuntee pyörrytystä seisaallaan ollessa.

Yliannostuksen oireet

Yliannostukselle on ominaista hengityslama (hengitystaajuuden hidastuminen ja/tai kertahengitystilavuuden pieneneminen, Cheyne-Stokesin hengitys, syanoosi), äärimmäinen uneliaisuus, joka johtaa horrokseen tai koomaan, mioosi, luustolihasrentoutuminen, ihon kylmyys ja nihkeys sekä toisinaan sydämen harvalyöntisyys ja hypotensio. Vaikeasta myrkytyksestä, varsinkin laskimoon annon jälkeen, voi olla seurauksena hengityspysähdys, verenkierron romahdus, sydämenpysähdys ja kuolema. Hypoglykemiaa on raportoitu.

Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoenkefalopatiaa.

Yliannostuksen hoito

Hätä- tai tehohoitoimenpiteet (esim. intubaatio ja ventilaatio) on tarvittaessa aloitettava välittömästi. Spesifisiä opiaattiantagonisteja (esim. naloksonia) voidaan käyttää myrkytysoireiden hoitoon. Erillisten opiaattiantagonistien annostukset ovat erilaisia (on syytä ottaa huomioon valmistajan antamat tiedot!). Erityisesti tulee ottaa huomioon, että metadonin hengitystä lamaava vaikutus voi kestää pitkän aikaa (36–48 tuntia), kun taas opiaattiantagonistit ovat lyhytvaikutteisia (1–3 tuntia) aineita. Lisäinjektiot saattavat olla tarpeen antagonistisen vaikutuksen remission jälkeen. Toimenpiteet kehon lämmönmenetyksen estämiseksi ja menetetyn nestetilavuuden korvaamiseksi saattavat olla tarpeen.

Tavanomaisen opiaattiantagonistiannoksen anto aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita fyysisesti opioidiiriippuvaisilla potilailla. Sen vuoksi antagonistien käyttöä tällaisilla potilailla tulee välttää mahdollisuuksien mukaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos tällainen hoito kuitenkin on välttämätöntä vakavan hengityslaman hoitamiseksi.

Jos myrkytys on tapahtunut suun kautta otettavalla metadonilla, mahahuuhtelu on suoritettava vasta antagonistihoidon jälkeen.

Hengitysteiden suojaaminen intubaatiolla on erityisen tärkeää mahahuuhtelussa ja myös ennen antagonistien antoa (mikä saattaa aiheuttaa oksentelua).

Metadonihydrokloridi ei dialysoidu. Virtsan happamoituminen lisää metadonin erittymistä virtsateitse.

Vieroitus metadonihydrokloridihoidosta

Annosten välisten 24 tunnin aikana saattaa esiintyä vieroitusoireita, jos määrätty metadonihydrokloridiannos on liian matala (nenän tukkoisuus, vatsaoireet, ripuli, lihaskipu, ahdistuneisuus). Valvovan lääkärin tulee tiedostaa, että annosta voidaan muuttaa, jos potilas ilmoittaa vieroitusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Morfiininkaltaiset kipulääkkeet, ATC-koodi: N07BC02

Vaikutusmekanismi

Metadoni on voimakas opioidiagonisti, joka vaikuttaa lähinnä μ -opiaattireseptoreihin. Metadonilla on minimaalinen affiniteetti κ - ja δ -opiaattireseptoreihin. Metadonin on osoitettu olevan NMDA-

antagonisti ja voimakas norepinefriinin takaisinoton estäjä, mutta tämän kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Metadoni estää synaptista transmissiota keskushermostossa ja plexus myentericuksessa aktivoimalla μ -opiaattireseptoreita.

Sen farmakologiset vaikutukset ovat samankaltaiset kuin morfiinin. Nämä vaikutukset aiheuttavat analgesiaa, hengityslamaa, yskän, pahoinvoinnin ja oksentelun suppressiota, ummetusta, virtsaumpea (hidastamalla sileiden lihasten motiliteettia samalla tonusta lisäten) sekä mustuaisten supistumista (mioosi). Fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet kehittyvät hitaammin kuin morfiinille tai heroiinille. Metadoni voi estää vieroitusoireita kehittymästä muiden voimakkaiden opioidien käytön lopettamisen jälkeen. Sen vaikutuksille voi kehittyä toleranssi, paitsi ummetuksen ja mioosin kohdalla. Vaikutus alkaa 30–60 minuuttia suun kautta annon jälkeen ja 10–20 minuuttia parenteraalisen annon jälkeen. Vaikka vaikutus alkaa nopeammin parenteraalisen annon jälkeen, se kestää kauemmin suun kautta annon jälkeen ja jatkuu 6–8 tunnin ajan. Vaikutus saattaa pitkittyä jopa 22–48 tuntiin fyysisesti riippuvaisilla potilailla ja toistuvasti metadonihydrokloridia saavilla potilailla. Hengitystä lamaavat vaikutukset saattavat jatkua 36–48 tuntia yliannostuksen jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metadoni kuuluu lipidiliukoisiin opioideihin ja imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, mutta läpikäy huomattavan ensikierron metabolian. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

Jakautuminen

Metadoni sitoutuu albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin (luultavasti lipoproteiineihin). Sen pitoisuudet maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa ovat suuremmat kuin veressä. Metadonin farmakokineettiset ominaisuudet ovat varsin epätavalliset, sillä se sitoutuu laajasti kudospoteiineihin ja siirtyy hitaasti kudoseservoarista plasmaan. Metadoni erittyy hikeen ja on havaittavissa syljessä, rintamaidossa ja napanuoran veressä.

Biotransformaatio

Metadoni metaboloituu pääasiassa maksassa N-demetylaation kautta. Tähän mennessä on tunnistettu 32 metaboliittia, mutta ainoastaan 2 % tietyistä annoksesta vastaa kahta farmakologisesti aktiivista metaboliittia. Tutkimukset ovat osoittaneet, että vakaan tilan saavuttamiseen tarvittava aika on erittäin vaihteleva, vaihdellen yhdestä päivästä useampaan viikkoon. Hoidon kuluessa metadonin puhdistuma nopeutuu CYP3A4-entsyymien metabolian auto-induktion johdosta.

Eliminaatio

Metadonihydrokloridin ja sen metaboliittien eliminaatio tapahtuu munuaisten ja sapen kautta. Keskimääräinen puoliintumisaika on 25 tuntia (13–47 tuntia), mutta vaihtelee huomattavasti eri yksilöiden välillä. Munuaispuhdistuma on keskeinen eritysmekanismi korkeilla annoksilla. Yli 160 mg:n annoksen annon jälkeen noin 60 % metadonihydrokloridista löytyy muuttumattomana. Selityksenä sekä kumulatiivisille vaikutuksille että pitkittyneelle eliminaatiolle on metadonin suuri affiniteetti sitoutua kudoksiin.

Metadonin eliminaatio munuaisten kautta on voimakkaasti pH-riippuvaista ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. 10–45 % havaitusta kokonaismäärästä erittyy sappiteitse. Metaboliitteja löytyy myös hiestä.

Metadonihydrokloridi ei dialysoidu.

Anureesitapauksessa ei ole lääkkeen kumuloitumisen vaaraa, sillä erittyminen tapahtuu yksinomaan ulosteiden kautta.

Erityiset potilasryhmät

Farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä. Metadonin puhdistuma iäkkäillä (>65-vuotiailla) on vain jonkun verran vähentynyt. Koska altistus suurenee munuaisten tai

maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, on heidän hoidossaan syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Rotat saivat metadonia suun kautta 80 viikon ajan ja annoksia lisättiin asteittain 5, 10, tai 15 milligrammaan/kg (painokilo)/vrk. Metadonihydrokloridihoito aiheutti lisääntyneitä N-demetylaasiaktiiviteettia. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan hepatosyyttien adaptiivinen mekanismi metadonihydrokloridin metabolialle.

Akuutin toksisuuden ilmaantuvuutta on tutkittu terveillä apinoilla (6 eläintä ja 6 kontrollieläintä), jotka saivat kohtalaisia, määrättyjä metadoniannoksia. 13–28 viikon jatkuvan hoidon jälkeen ilmaantui akuutti ja potentiaalisesti kuolemaan johtava toksinen reaktio aiemmin hyvin siedetyille metadonihydrokloridin ylläpitoannokselle (15 mg/kg/vrk) neljällä kuudesta apinasta. Tälle reaktiolle oli ominaista selvä psyykinen depressio ja hengityslama. Ihmisellä ei kuitenkaan ole havaittu vastaavia äkkikuolemaan johtavia reaktioita jatkuvan metadonihydrokloridiannostelun aikana.

Opioidiriippuvaisilla potilailla pitkäaikaisen ylläpitohoidon aikana havaitun kroonisen maksavaurion täsmällinen patogeneesi on edelleen hämärä. Täsmällistä analyysiä vaikeuttaa se, että useimmat potilaat väärinkäyttävät useampaa kuin yhtä huumausainetta. Huolimatta metadonin mahdollisesta maksatoksisuudesta, erilaiset muut maksavaurioita aiheuttavat tekijät on otettava huomioon: hepatiitti B- ja C-infektiot samoin kuin samanaikainen alkoholin ja useiden aineiden sekakäyttö. Tutkimuksissa, joissa käytettiin viljeltyjä ihmisen hepatosyyttejä, on todettu että alkoholi voi suoraan voimistaa heroiinin ja metadonin maksatoksisuutta.

Mutageenisuus ja tumorigeenisuus

In vitro- ja *in vivo*-tutkimuksista saatiin ristiriitaisia tuloksia metadonin geenitoksisuudesta ja indeksejä heikosta klastogeenisuudesta. Saatavissa olevien tietojen perusteella ei kuitenkaan voida tehdä kliiniseen käyttöön soveltuvaa riskinarviointia.

Pitkäaikaistutkimukset rotilla ja hiirillä eivät antaneet näyttöä karsinogeenisuudesta.

Lisääntymistoksisuus

Kun rotille annettiin 20 mg metadonia/kg/vrk viiden päivän ajan, se aiheutti eturauhasen, siemennesterakkuloiden ja kivesten painon vähenemistä. Metadonihoitoa (enintään 38 mg/kg/vrk) saaneiden koirasrottien jälkeläisissä havaittiin neonataalikuolleisuuden lisääntyneen 74 prosenttiin.

Metadoniriippuvaisten naarasrottien poikaset osoittivat aivojen postnataalisien kasvun viivästyistä, ruumiinpainon vähenemistä ja lisääntyneitä neonataalikuolleisuutta.

Kun rotille annettiin metadonia suun kautta 14. raskauspäivästä 19. raskauspäivään, niiden koiraspuolisilla jälkeläisillä havaittiin huomattavaa veren testosteronipitoisuuden laskua (antagonismi naloksonin kanssa mahdollinen).

Suurina annoksina metadoni on aiheuttanut syntymävaurioita murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä, joista eniten raportoitiin ekskenkefaliaa ja keskushermostovaurioita. Servikaalisen alueen selkärankahalkioita havaittiin toisinaan hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumattomuutta havaittiin kananpojan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin poikasluvun vähentymistä ja poikasten kuolleisuuden kasvua, kasvun taantumista sekä neurologisia vaikutuksia käytökseen ja aivojen painon laskua. Sormien/varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä havaittiin hiirillä samoin kuin sikiöiden määrän pienentymistä kussakin pentueessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Kokoonpuristuva sakkaroosi (96 % sakkaroosia, 4 % maltodekstriiniä)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tabletit on pakattu läpinäkymättömiin läpipainopakkauksiin, jotka koostuvat alumiinilevyllä (päällyskalvo) laminoidusta PVC-PVDC:stä (pohjakalvo). Pakkaukset sisältävät joko 20 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

dne pharma as
Karihaugveien 22
1086 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 36484
10 mg: 36485
20 mg: 36486
40 mg: 36487
60 mg: 36488

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon dne pharma 5 mg tabletter
Metadon dne pharma 10 mg tabletter
Metadon dne pharma 20 mg tabletter
Metadon dne pharma 40 mg tabletter
Metadon dne pharma 60 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metadon dne pharma 5 mg tabletter

1 tablett innehåller 5 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 53,862 mg laktos (som monohydrat) och 6,075 mg sackaros.

Metadon dne pharma 10 mg tabletter

1 tablett innehåller 10 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 107,726 mg laktos (som monohydrat) och 12,150 mg sackaros.

Metadon dne pharma 20 mg tabletter

1 tablett innehåller 20 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 107,726 mg laktos (som monohydrat) och 12,150 mg sackaros.

Metadon dne pharma 40 mg tabletter

1 tablett innehåller 40 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 215,451 mg laktos (som monohydrat) och 24,300 mg sackaros.

Metadon dne pharma 60 mg tabletter

1 tablett innehåller 60 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 323,177 mg laktos (som monohydrat) och 36,450 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

5 mg:

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med «5» på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diametern är $7,1 \pm 0,2$ mm och tjockleken $2,8 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg:

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med «10» på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diametern är $9,2 \pm 0,2$ mm och tjockleken $3,9 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

20 mg:

Vit till benvit, avlång, bikonvex tablett, präglad med «20» på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Längden är $13,5 \pm 0,2$ mm, bredden $5,5 \pm 0,2$ mm och tjockleken $3,6 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

40 mg:

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med «40» på ena sidan och med en krysskåra på andra sidan. Diametern är $12,1 \pm 0,2$ mm och tjockleken $4,8 \pm 0,6$ mm. Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

60 mg:

Vit till benvit, oval, bikonvex tablett, präglad med «60» på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Längden är $17,5 \pm 0,2$ mm, bredden $9,0 \pm 0,2$ mm och tjockleken $6,2 \pm 0,8$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metadon dne pharma är avsett för vuxna ≥ 18 år som substitutionsbehandling vid opioidberoende i kombination med lämplig medicinsk, social och psykosocial vård.

Substitutionsbehandling med metadon bör ges av en läkare med erfarenhet av behandling av opioidberoende, helst på specialiserade enheter för behandling av opioidberoende.

Om läkemedlet har förskrivits för hemmabruk ska läkaren se till att risken för patienten själv samt för yttre hot förebyggs i möjligaste mån när substitutionsläkemedlet levereras till patienten och att patienten använder det förskrivna substitutionsläkemedlet enligt indikation.

Om patienten missbrukar eller felanvänder läkemedlet skall hemmamedicineringen omedelbart utsättas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vanlig initialdos är 10-30 mg. För patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 25-40 mg. Dosen trappas upp i steg om 10 mg under en period på tre veckor, vanligtvis till 70-80 mg per dag. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på fyra veckor anpassas dosen tills patienten inte har något berusningsberoende och inte uppvisar kliniska tecken på psykomotorisk påverkan eller abstinenssymtom. Vanlig dos är 60-120 mg metadon per dag, men vissa individer kan behöva högre doser. Dosen bestäms utifrån klinisk bedömning och serumkoncentrationer. Klinisk bedömning är av största vikt. Metadon administreras vanligtvis en gång dagligen. Doser över 100 mg/dag är förknippade med en särskild risk för QT-förlängning, torsade de pointes och hjärtstillestånd. Patienterna bör därför genomgå EKG före behandlingsstart, två veckor efter behandlingsstart, före dosökning och minst en gång per år.

Patienten ska övervakas efter att dosen höjts för att kontrollera eventuella biverkningar. Patientens serumnivåer av metadon kommer att förbli förhöjda i upp till två timmar och det är viktigt att tecken på överdosering eller andra allvarliga/obehagliga reaktioner upptäcks.

Vissa patienter utvecklar autoinduktion, där metabolismen av läkemedlet i kroppen påskyndas. I dessa fall måste dosen höjas en eller flera gånger för att bibehålla optimal effekt. Om metadonbehandlingen avbryts och ett byte till sublingual buprenorfinbehandling (särskilt i kombination med naloxon) planeras, ska metadondosen minskas till 30-50 mg dagligen initialt för att undvika buprenorfin/naloxoninducerade abstinenssymtom. Efter utsättning av metadonmedicineringen bör man vänta minst 24 timmar eller tills abstinenssymtom uppträder (t.ex. 48-72 timmar) för att receptorerna frisätts och övergången till buprenorfin sker smidigt.

Äldre

Metadons långa halveringstid i plasma kan leda till att läkemedlet ackumuleras, särskilt om njurfunktionen är nedsatt. Liksom andra opioider kan metadon orsaka förvirring i denna åldersgrupp. Noggrann övervakning är därför motiverad (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar under 18 år

Metadon rekommenderas inte för användning i denna åldersgrupp eftersom det inte finns tillräcklig klinisk erfarenhet för att fastställa en lämplig doseringsregim. Dessutom är barn särskilt känsliga för metadons andningsdepressiva och CNS-depressiva effekter.

Nedsatt leverfunktion

Särskild försiktighet bör iakttas om metadon används hos patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom metabolismen fördröjs hos dessa patienter mer än hos andra. Metadon ska ges i en lägre dos än den rekommenderade och patientens kliniska svar ska användas som vägledning för följande doseringar (se även avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon används hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör minskas beroende på njurfunktionen.

Utsättning av behandling

Behandling ska sättas ut vid otillräcklig effekt eller om patienten inte tolererar den. Effekten ska utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandlingen måste utsättas ska dosen minskas gradvis. Dosen kan minskas relativt snabbt i början, men minskningen måste ske långsamt under den sista fasen (från 20 mg dagligen och nedåt).

Administreringsätt:

Detta läkemedel är endast avsett för oral användning och får inte injiceras. Läkaren måste förklara för patienten att oralt intag är det enda effektiva och säkra sättet att använda läkemedlet. Läkemedlet tas vid samma tidpunkt varje dag.

Tabletterna kan tas hela eller lösas upp i vatten, apelsin- eller äppeljuice. Lösningen är avsedd att intas omedelbart (t.ex. vid övervakad abstinensbehandling).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).
- Andningsdepression, speciellt cyanos och överdriven slemutsöndring i luftrören.
- Akut obstruktiv luftvägssjukdom eller astmaattack.
- Känd eller misstänkt tarmförlamning.

Narkotiska antagonist eller andra agonister/antagonister (t.ex. pentazocin och buprenorfin) får inte administreras under substitutionsbehandling, med undantag för behandling av överdosering.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling skall genomföras med yttersta försiktighet i följande fall:

- Riskpatienter: Självmordsförsök med opiater, särskilt tricykliska antidepressiva, alkohol och andra CNS-depressiva medel, kan vara förknippade med den kliniska bilden av läkemedelsberoende. Individuell bedömning och behandlingsplanering i sjukhusmiljö bör övervägas för patienter som fortsätter med okontrollerad droganvändning och riskfyllt beteende trots lämplig läkemedelsbehandling.
- Akut buk. Metadonbehandling, liksom annan behandling med μ -agonister, kan göra det svårt att diagnostisera patienter med akuta buksjukdomar eller att bedöma utvecklingen av deras kliniska tillstånd. Därför bör patienter som uppvisar symtom på akut bukbesvär övervakas noga tills en

diagnos har ställts.

- Patienter med känt eller misstänkt förlängt QT-intervall eller elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

Opioidrelaterade sjukdomar (missbruk och beroende)

Metadon är ett beroendeframkallande läkemedel och kan framkalla beroende vid långvarig och upprepad användning. Fysiskt och psykiskt beroende och tolerans uppstår. Metadon kan orsaka dåsighet och sänkt medvetandenivå. Tolerans mot dessa effekter kan utvecklas efter upprepad användning.

Abrupt utsättande av behandlingen kan leda till abstinenssymtom.

Metadon ska endast användas för behandling av opioidberoende patienter av behöriga läkare, eftersom den dos som vanligen används vid substitutionsbehandling kan leda till allvarlig dödlig förgiftning hos patienter som inte är opiattoleranta.

Liksom med andra opioider kan upprepad administrering av metadon leda till toleransutveckling och fysiskt och/eller psykiskt beroende.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Metadon dne pharma kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidmissbruk är större hos patienter med personlig historia eller familjehistoria (föräldrar eller syskon) av missbruksrelaterade sjukdomar (inklusive alkoholmissbruk), hos tobaksanvändare och hos patienter med personlig historia av andra psykiska sjukdomar (t.ex. depression, ångest eller personlighetsstörningar).

Patienter behöver övervakas avseende tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex. för tidig förfrågan om påfyllning). Detta inkluderar genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på OUD bör konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Sömnelaterade andningsstörningar

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

Gastrointestinal motilitet

Opioider som metadon kan orsaka förstoppning, vilket är särskilt farligt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Åtgärder för att förebygga förstoppning bör därför påbörjas tidigt.

Försiktighetsåtgärder

Speciell medicinsk övervakning krävs vid:

- hypotension med samtidig hypovolemi,
- gallvägssjukdomar,
- obstruktiva och inflammatoriska tarmsjukdomar,
- prostatahyperplasi och associerad bildning av residualurin
- känt eller misstänkt förlängning av QT-intervallet (som också kan bero på administrering av andra läkemedel) eller elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi,
- kliniskt signifikant bradykardi,
- avancerad eller ischemisk hjärtsjukdom,
- tidigare hjärtöverledningsstörningar,
- behandling med antiarytmika av klass I och III,
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6),
- sänkt medvetandegrad,
- användning av andra medel som dämpar det centrala nervsystemet eller andningsorganen,
- sjukdomar där andningsdepression bör undvikas,
- ökat intrakraniellt tryck,
- påbörjande eller utsättande av antiretroviral behandling, eftersom antiretrovirala medel

- kan minska eller öka metadonkoncentrationerna (se avsnitt 4.5),
- pankreatit,
- samtidig behandling med cytokrom P450 CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5),
- konvulsioner,
- hypotyreos,
- binjurebarkinsufficiens,
- chock,
- myastenia gravis.

Initialdosen av metadon bör vara lägre hos patienter med hypotyreos, myxödem, urinrörsförträngning, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring.

Särskilda risker för patienter som får substitutionsbehandling

- Metadon kan orsaka missbruk och beroende liksom andra starka opioider.
- Vid substitutionsbehandling krävs regelbundna urinprov (inklusive kvantitativa analyser) för att upptäcka förekomst av opiater, barbiturater, metakvalon och bensodiazepiner samt vid behov kokain och amfetaminer och deras metaboliter (se rättslig grund i nationell lagstiftning).
- Vid användning av höga dagliga doser är noggrann medicinsk övervakning av somatisk och psykisk hälsa nödvändig.
- Behandling med opioidantagonister orsakar utsättningsymtom.
- Behandlingen ska alltid utsättas gradvis för att undvika utsättningsymtom (se avsnitt 4.2).

Binjurebarkinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjurebarkinsufficiens, vilket kräver övervakning och glukokortikoid-ersättningsbehandling. Symtom på binjurebarkinsufficiens kan vara illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel och lågt blodtryck.

Minskning av könshormonnivåerna och ökning av prolaktinnivåerna

Långtidsanvändning av opioidanalgetika kan vara förknippad med minskning av könshormonnivåerna och förhöjning av prolaktinnivåerna. Symtomen inkluderar minskad libido, impotens och amenorré.

Hypoglykemi

Hypoglykemi har observerats vid överdosering och dosökning av metadon. Regelbunden kontroll av blodglukos rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och 4.9).

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

Patienten ska informeras om att samtidig användning av Metadon dne pharma och lugnande läkemedel (alkohol, illegala opioider, andra CNS-dämpande medel som sömntabletter eller andra läkemedel för substitutionsbehandling) kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död.

På grund av dessa risker kan sedativa läkemedel förskrivas samtidigt endast till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om man beslutar att förskriva Metadon dne pharma 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).

Hjärtarytmi

In vivo- och *in vitro*-studier har visat att metadon blockerar hjärtats kaliumkanaler och förlänger hjärtats repolarisering (dvs. QT-tid). QT-förlängning och allvarliga arytmier har observerats under behandling med metadon och verkar förekomma oftare vid höga doser.

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med risk för QT-förlängning (t.ex. hjärthypertrofi, samtidig användning av diuretika, hypokalemi, hypomagnesemi), patienter med

tidigare förlängd hjärtrepolarisering, patienter som tar läkemedel som påverkar hjärtrepolariseringen eller metadonmetabolismen samt patienter med ökad risk för arytm.

I princip ska alla patienter tillfrågas om tidigare hjärtsjukdom och oförklarliga svimningsepisoder innan behandlingen påbörjas. Patienten ska informeras om risken för hjärtarytmi.

EKG ska tas före och två veckor efter behandlingsstart för att påvisa och mäta effekten av substitutionsbehandlingen på QT-tiden. Det rekommenderas också att EKG tas före doseskalering och minst en gång per år. Om patienten har oförklarliga svimningsepisoder bör möjligheten av en hjärtsak övervägas. Om ändringar görs i tilläggsmedicineringen ska risken för interaktioner med QT-tiden övervägas.

Användningen av metadon hos patienter som redan har ett förlängt QT-intervall har inte studerats systematiskt.

Metadon ges med yttersta försiktighet till patienter med risk för QT-förlängning, t.ex. om patienten har

- tidigare haft överledningsstörningar i hjärtat i anamnesen
- framskriden eller ischemisk hjärtsjukdom
- hjärthypertrofi
- leversjukdom
- familjehistoria med plötslig död
- elektrolytrubbningar, t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi
- samtidig behandling med substanser som kan orsaka förlängning av QT-intervallet
- samtidig behandling med substanser som kan orsaka elektrolytrubbningar (t.ex. diuretika)
- samtidig behandling med cytokrom CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Lungor och andning

Andningspression

Andningsdepression är den största risken med metadon. Även om allvarlig, livshotande eller dödlig andningsdepression kan inträffa när som helst under metadonanvändning, är risken störst i början av behandlingen och efter doseskalering. Den starkaste andningsdepressiva effekten av metadon uppträder senare och varar längre än den starkaste analgetiska effekten, särskilt i den tidiga doseringsfasen. Patienten bör därför övervakas noga i början av metadonbehandlingen och efter dosökning.

Korrekt dosering och titrering av metadon är av yttersta vikt för att minska risken för andningsdepression. Om metadondosen är för hög och patienten byter från ett annat opioidpreparat kan redan den första överdosen betyda en dödlig överdos. Dessutom har andningsdepression rapporterats förekomma med metadon när läkemedlet användes enligt rekommendation, inte genom felanvändning eller missbruk.

Metadon ska inte ges till patienter med andningsdepression eller till patienter med tillstånd som ökar risken för livshotande andningsdepression (se avsnitt 4.3).

Liksom för andra opioider ska metadon användas med försiktighet till patienter med

- astma
- kroniskt obstruktiv lungsjukdom
- cor pulmonale
- betydande andningsdepression
- hypoxi eller hyperkapni på grund av andningssvikt.

Hos dessa patienter kan även normala, terapeutiska doser av läkemedel försämra andningen ytterligare och öka luftvägsmotståndet till den grad att andningsstillestånd uppstår.

Förvärring av befintlig astma, hudutslag och eosinofili kan förekomma hos patienter med atopisk benägenhet.

Förhöjt intrakraniellt tryck

Andningsdepressionen som orsakas av narkotiska läkemedel och deras förmåga att öka trycket i cerebrospinalvätskan kan vara betydligt större hos patienter med huvudskada eller förhöjt intrakraniellt tryck. Opioider har också biverkningar som kan göra det svårt att bedöma utvecklingen av det kliniska tillståndet hos patienter med skullskada.

På grund av μ -agonistprofil bör metadon användas med yttersta försiktighet hos sådana patienter och endast när det anses absolut nödvändigt.

Övrig information

Utsättning av behandlingen efter upprepad användning av en opioidantagonist orsakar abstinenssymtom.

Användning av metadon hos patienter utan opioidresistens är livshotande och kan leda till andningsstillestånd och dödsfall. Därför är det obligatoriskt att förvara detta läkemedel permanent på en säker plats utom syn- och räckhåll för barn.

Metadon dne pharma är avsett som substitutionsbehandling och ska endast tas oralt. Intravenöst missbruk av Metadon dne pharma kan leda till allvarliga biverkningar och eventuellt dödsfall.

Parallell användning

Missbruk av droger, alkohol och läkemedel under substitutionsbehandling kan leda till livshotande tillstånd och bör undvikas till varje pris. Vid behov kan regelbundna urinprov utföras för att fastställa eventuell samtidig användning av andra olagliga droger.

Smärta och associerade tillstånd

- Den smärtstillande effekten av metadon kan göra det svårt att upptäcka symtom på en eventuell samsjuklighet. Patienten bör få information eller uppföljning ska ordnas efter behov.
- Om smärta uppstår under substitutionsbehandling krävs ytterligare analgesi efter kontroll av den somatiska korrelationen (behandling på en specialiserad enhet vid behov).
- Det rekommenderas att dosen minskas hos äldre patienter, patienter med njursjukdom, patienter med allvarlig leversjukdom och patienter med dåligt allmäntillstånd (se avsnitt 4.2).

Pediatrika patienter

Metadon rekommenderas inte för användning **som substitutionsbehandling** hos barn och ungdomar.

Metadon dne pharma innehåller sackaros

Patienter med sällsynt, ärftlig fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte använda detta läkemedel.

Metadon dne pharma innehåller laktos

Patienter med sällsynt, ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

P-glykoproteinhämmare

Metadon är ett substrat för P-glykoprotein; alla läkemedelssubstanser 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-hjärnbarriären.

CYP3A4-inducerare

Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid induktion av CYP3A4 ökar clearance av metadon och plasmanivån sjunker. Inducerare av detta enzym (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 i plasma och AUC med 48 % respektive 57 % hos patienter som behandlades med metadon (35-100 mg per dag).

Följderna av enzyminduktion blir mer markanta om induceraren administreras efter det att behandling med metadon redan påbörjats. Abstinenssymtom som en följd av sådana interaktioner har rapporterats och följaktligen kan det vara nödvändigt att öka dosen av metadon. Om behandling med CYP3A4-inducerare avbryts bör dosen av metadon reduceras.

CYP3A4-hämmare

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

Samtidig administrering av metadon med metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer, inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationen av metadon med potentiell minskning av klinisk effekt. Försiktighet bör därför iaktas när metamizol och metadon administreras samtidigt och klinisk respons och/eller läkemedelskoncentration ska övervakas.

CYP2D6 -hämmare

Fluoxetin och paroxetin hämmar metadonmetabolismen hos snabba metaboliserare och ökar koncentrationer av metadon genom hämning av CYP2D6-aktiviteten.

Läkemedel 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 av HIV-infektion

Vissa proteashämmare (amprenavir, efavirens, nevirapin, nelfinavir, abakavir, telaprevir, darunavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/sakinavir) verkar kunna sänka serumnivåerna av metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar efter användning av metadon vid både oral och intravenös administrering av zidovudin. Ökningen är mer markant vid oral än vid intravenös administrering av zidovudin. Dessa effekter orsakas sannolikt av hämning av glukuronidering av zidovudin och därmed minskad renal clearance av zidovudin. Under behandling med metadon måste patienter övervakas noggrant med avseende på tecken på toxiska effekter av zidovudin, vilka kan göra att dosen zidovudin måste sänkas. Samtidig användning av zidovudin och metadon kan orsaka de typiska opioidabstinenssymtomen (huvudvärk, muskelvärk, trötthet och irritabilitet) till följd av interaktioner (zidovudin är en CYP3A4-inducerare).

Didanosin och stavudin

Metadon fördröjer absorption och ökar första passage-metabolismen av stavudin och didanosin med åtföljande minskning av biotillgängligheten för stavudin och didanosin.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister

Naloxon och naltrexon motverkar effekten av metadon och orsakar abstinens. På liknande sätt kan även buprenorfin utlösa abstinenssymtom.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av opioider och läkemedel med en sederande effekt på centrala nervsystemet såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för andningsdepression, hypotoni, kraftig sedering, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten; därför kan det vara nödvändigt att reducera dosen av det ena eller båda läkemedlen. Dosisnivåer 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.

Propulsionsdämpande medel

Samtidig användning av metadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxilat) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioider, i kombination med antikolinerga medel, kan orsaka svår förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsanvändning. Vid samtidig användning av metadon och antikolinerga läkemedel ska patienten övervakas med avseende på tecken på urinretention eller nedsatt peristaltik.

QT-förlängning

Särskild försiktighet bör iaktas när läkemedel som kan förlänga QT-intervallet förskrivs tillsammans med metadon (se avsnitt 4.4).

Interaktioner kan förekomma mellan metadon och möjliga arytmogena läkemedel. Dessa inkluderar antiarytmika av klass I och III, vissa neuroleptika och tricykliska antidepressiva samt kalciumkanalblockerare.

Försiktighet bör också iaktas vid förskrivning av läkemedel som kan orsaka elektrolytrubbningar (hypomagnesemi, hypokalemi) som kan förlänga QT-tiden. Dessa är diuretika (t.ex. spironolakton och laxermedel) och, i sällsynta fall, mineralokortikoidhormoner.

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.

MAO-hämmare

Samtidig administrering av metadon och MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Metadon ska inte användas i kombination med MAO-hämmare eller administreras inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Analgetika

Den smärtstillande effekten av ett substitutionsläkemedel kan vara otillräcklig för patienter som använder en långvarig dos av metadon och som har en fysisk skada, postoperativ smärta eller annan akut smärta. Dessa patienter behöver analgetika, såsom opioider, för att behandla liknande smärta som upplevs av andra patienter.

Eftersom opioidtolerans utvecklas vid användning av metadon kan metadonpatienter som får opioider för akut smärta behöva högre eller fler doser jämfört med andra patienter som inte har opioidtolerans.

Gabapentinoider

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

Cannabidiol

Samtidig administrering av cannabidiol kan resultera i ökad plasmakoncentration av metadon.

Effekter på diagnostiska tester eller laborietester

Opioider som metadon fördröjer ventrikeltömning och kan 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 sfinkter och ökat gallvägstryck. Dessa effekter medför fördröjd visualisering och liknar därmed gallgångsobstruktion. Det diagnostiska värdet av bestämningar av dessa enzymer kan vara försämrat upp till 24 timmar efter

intag av läkemedlet. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metadon passerar placenta.

Användning av metadon under graviditet måste vara klart indicerad och åtföljas av lämplig övervakning, helst på en specialiserad vårdenheter. Långvarig användning under graviditet kan leda till fosterberoende och neonatala abstinenssymtom, andningsdepression och låg födelsevikt.

Flera studier på människa har visat att metadonanvändning under graviditet inte leder till en signifikant ökning av medfödda missbildningar och inte påverkar förlossningen.

Adekvat ersättningsbehandling och förebyggande av abstinenssymtom under graviditet är viktigt för att minimera skadorna på fostret. Dosökningar kan vara nödvändiga på grund av enzyminduktion under graviditet. Med hänsyn till fostrets välbefinnande kan det vara lämpligt att dela upp den dagliga dosen i delar för att undvika höga maximala plasmakoncentrationer och för att kompensera för snabbare nedbrytning av metadon och därmed förhindra utveckling av abstinenssymtom.

Dosminskning eller utsättning av läkemedlet under graviditet ska alltid ske under noggrann övervakning av modern och efter en noggrann risk/nytta-bedömning.

Barn till kvinnor som får substitutionsbehandling med metadon har relativt sett lägre födelsevikt och huvudomfång än barn som inte exponerats för läkemedlet. Av de nyfödda barn som fötts av kvinnor med substitutionsbehandling med metadon hade 56 av 92 upplevt abstinenssymtom.

Abstinenssymtom eller andningsdepression kan förekomma hos nyfödda vars mödrar har fått kontinuerlig metadonbehandling 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 oregelbunden hjärtrytm.

Avvänjning av nyfödda ska utföras på en lämplig pediatrik intensivvårdsavdelning, eftersom metadonbehandling kan leda till drogvänor och drogberoende hos fostret och kan orsaka behandlingskrävande abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Cirka 60–80 % av nyfödda behöver sjukhusvård för neonatalt abstinenssyndrom. Dosjustering (särskilt dosreduktion) kan vara nödvändig inom 1–2 veckor efter födseln. En ökning av otitis media, neurologiska fynd och hörselstörningar, mental och motorisk utvecklingsförsening och okulära avvikelser har också observerats.

Det möjliga sambandet mellan exponering för *in utero*-metadon och plötslig spädbarnsdöd har ännu inte slutgiltigt utvärderats.

Amning

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjolk. Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av metadon bör råd från specialistläkaren tas i beaktande samt om den kvinnliga patienten får metadonbehandling med en stabil underhållsdos samt en eventuell fortsatt användning av droger.

Om amning övervägs bör metadondosen vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sedering 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 neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abruptt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om metadons eventuella effekt på fertiliteten.

Studier på män som behandlats med underhållsbehandling med metadon har visat att metadon minskar serumtestosteronnivåerna, minskar mängden ejakulat avsevärt och försämrar spermernas rörlighet. Antalet spermier hos metadonbehandlade män var dubbelt så högt som hos kontrollpersoner. Detta tyder dock på att deras koncentration inte späds ut av sperman.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar den psykomotoriska förmågan till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten ska därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän stabilisering uppnåtts och patienten inte uppvisat några tecken på missbruk under de senaste sex månaderna. Hur snart en patient är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar avsevärt mellan individer och ska avgöras av läkaren.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: 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).

Det finns en risk för andningsdepression i början av metadonbehandlingen. Därför bör behandlingen inledas med låga doser och doserna bör ökas med försiktighet.

Under dosjusteringsfasen är utsättningsymtom mycket vanliga. Dessa inkluderar ångest, aptitlöshet, ofrivilliga ryckiga rörelser, cutis anserina, depression, diarré, kräkningar, feber, gäspningar, viktminskning, illamående, nysningar, pupilldilatation, irritabilitet, rinorré, sömnbehov (dåsighet), fysisk smärta, svaghetsattacker, rikliga svettningar, tarmkramper, takykardi, ökad gråtmildhet, tremor, rastlöshet, magkramper samt frossa och värmevallningar.

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hypoglykemi

Psykiska störningar

Vanlig: förvirring

Ingen känd frekvens: eufori hos toleranta patienter som använder höga doser, dysfori, hallucinationer, agitation, desorientering, sömnlöshet och aptitlöshet, beroende

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel, svindel

Ingen känd frekvens: kramper och huvudvärk

Hjärtat

Sällsynta: EKG-avvikelser inklusive QT-förlängning och reversibel takykardi, vanligen hos riskpatienter eller patienter som får höga doser av metadon (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Sällsynta: lågt blodtryck och svimning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: andningsdepression (se avsnitt 4.4), centralt sömnapné syndrom

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar, muntorrhet och förstoppning

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: Liksom andra opioider kan metadon orsaka spasmer i gallgångarna.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanlig: Svettningar

Ingen känd frekvens: Urtikaria, utslag och klåda

Njurar och urinvägar

Vanlig: Urinretention

Ingen känd frekvens: Liksom andra opioider har metadon en vasokonstriktorisk effekt på njurarna; antidiuretisk effekt

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: asteni, ödem

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Långtidsanvändning av metadon har rapporterats ha samband med utveckling av gynekomasti och nedsatt fertilitet hos män (se avsnitt 4.6); minskad libido och potens samt galaktorré.

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: hypoadrenalism, hyperprolaktinemi och minskad sexuell lust

Följande abstinenssymtom kan observeras efter abrupt upphörande av opioidanvändning: ledvärk, diarré, piloerektion, aptitlöshet, nervositet eller rastlöshet, rinorré, nysningar, tremor eller skakningar, magkolik, illamående, sömnstörningar, kraftigare svettningar och gäspningar än vanligt, svaghet, takykardi och oförklarlig feber. Dessa symtom är vanligtvis milda med rätta dosjusteringar och gradvis utsättning av läkemedlet.

Anmärkning

När en stabil dos har uppnåtts minskar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna gradvis under flera veckor. Förstoppning och ökad svettning förblir dock ofta ihållande.

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Förgiftning hos personer som inte använder opiater

Speciellt hos icke opioidtoleranta personer (särskilt barn) kan farlig förgiftning uppstå även vid doser som är lägre än vad som används vid substitutionsbehandling. Hos icke-toleranta vuxna kan detta utvecklas vid en dos på cirka 20 mg metadonhydroklorid.

Pediatriska patienter

Hos barn upp till 5 år kan förgiftning uppstå redan vid doser om cirka 1 mg, hos äldre barn vid doser om cirka 3 mg eller mer.

Tecken och symtom om metadon används för mycket

Interaktionerna mellan utveckling och bibehållande av tolerans och dosen av metadonhydroklorid kan vara komplexa. Dosminskning rekommenderas om patienten uppvisar tecken och symtom på alltför kraftig effekt av metadon vilket kännetecknas av att patienten "känner sig konstig", har försämrad koncentrationsförmåga, sömnhet och eventuellt yrsel i stående ställning.

Symtom på överdosering

Överdoser karakteriseras dessutom av andningsdepression (Cheyne-Stokes andning, cyanos), kraftig trötthet som kan utvecklas till sänkt medvetande eller till och med koma, mios, slapp muskulatur, kall och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Vid svåra fall av överdosering kan andningsstillestånd, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd och död inträffa. Hypoglykemi har rapporterats.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Behandling av överdosering

Snabb insättning av akutmedicinska åtgärder eller intensivvård är obligatoriskt (t.ex. intubation och ventilation). Specifika opioidantagonister (t.ex. naloxon) kan användas för behandling av förgiftningssymtom. Dosen för den enskilda opioidantagonisten varierar (informationen från tillverkaren bör beaktas!). Det är särskilt viktigt att beakta att metadon kan ha en långvarig hämmande effekt på andningen (36–48 timmar), medan opioidantagonister verkar under en mycket kortare tid (1-3 timmar). Efter att de antagonistiska effekterna börjat avta kan ytterligare injektioner därför vara nödvändiga. Åtgärder för att förhindra temperatursänkning och ersätta kärvolym kan krävas. Administrering av en standarddos av opiatantagonister orsakar akuta abstinenssymtom hos fysiskt opioidberoende patienter. Därför bör användning av antagonister hos sådana patienter undvikas när möjligt. Särskild försiktighet bör iaktas om sådan behandling ändå är nödvändig för att behandla svår andningsdepression.

Vid oral metadonförgiftning får magsköljning endast utföras efter administrering av en antagonist. Skydd av andningsvägarna genom intubation är särskilt viktigt både vid magsköljning och före administrering av antagonister (kräkningar kan förekomma).

Metadon är inte dialyserbart. Acidifiering av urinen ökar utsöndringen av metadon.

Avvänjning från behandling med metadonhydroklorid

Abstinenssymtom kan uppstå under de 24 timmarna mellan doserna om den förskrivna dosen av metadonhydroklorid är för låg (nästäppa, magsymtom, diarré, muskelsmärta, ångest). Den övervakande läkaren ska vara medveten om att dosen kan ändras om patienten rapporterar utsättningsymtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Metadon är en potent opioidagonist som huvudsakligen verkar på μ -opioidreceptorer. Metadon har minimal affinitet för κ - och δ -opioidreceptorer. Metadon har visats vara en NMDA-antagonist och en potent noradrenalinåterupptagshämmare, men den kliniska betydelsen av detta är ännu inte känd.

Farmakodynamiska egenskaper

Metadon hämmar den synaptiska transmissionen i centrala nervsystemet och plexus myentericus genom att aktivera μ -opioidreceptorer.

Dess farmakologiska effekter liknar dem hos morfin. Dessa effekter orsakar analgesi, dyspné, suppression av hosta, illamående och kräkningar, förstoppning, urinretention (genom att minska motiliteten i glatt muskulatur samtidigt som tonus ökar) och sammandragning av pupillen (miosis). Fysiskt beroende och abstinenssymtom utvecklas långsammare än för morfin eller heroin. Metadon kan förhindra att abstinenssymtom utvecklas efter utsättning av andra starka opioider. Tolerans mot dess effekter kan utvecklas, med undantag för förstoppning och mios. Effekterna börjar 30–60 minuter efter oral administrering och 10–20 minuter efter parenteral administrering.

Även om effekten inträder snabbare efter parenteral administrering, varar den längre efter oral administrering och kvarstår i 6–8 timmar. Effekten kan förlängas upp till 22–48 timmar hos fysiskt beroende patienter och hos patienter som får upprepade doser av metadonhydroklorid.

Andningsdeprimerande effekter kan kvarstå i 36–48 timmar efter överdosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metadon är end lipidlöslig opioid och absorberas snabbt efter från mag-tarmkanalen, men genomgår

en betydande första-passage metabolism. Biotillgängligheten är över 82 %.

Distribution

Metadon binds till albumin och andra plasma- och vävnadsproteiner (troligen lipoproteiner). Koncentrationerna i lever, lungor och njurar är högre än i blodet. Metadonets farmakokinetiska egenskaper är ganska ovanliga, eftersom det i hög grad binder till vävnadsproteiner och rör sig långsamt från vävnadsreservoaren till plasman. Metadon utsöndras i svett och kan påvisas i saliv, bröstmjölk och navelsträngsblod.

Metabolism

Metadon metaboliseras huvudsakligen i levern via N-demetylering. Hittills har 32 metaboliter identifierats, men endast 2 % av en given dos motsvarar två farmakologiskt aktiva metaboliter. Studier har visat att den tid som krävs för att nå steady state är mycket varierande, från en dag till flera veckor. Under behandlingen påskyndas clearance av metadon genom autoinduktion av CYP3A4-metabolism.

Eliminering

Metadon och dess metaboliter elimineras via njurarna och i galla. Den genomsnittliga halveringstiden är 25 timmar (13–47 timmar), men varierar avsevärt mellan olika individer. Vid höga doser är eliminering via njurarna den huvudsakliga elimineringsvägen; om dosen överstiger 160 mg utsöndras cirka 60 % som oförändrat metadon. Förklaringen till både de kumulativa effekterna och den utdragna elimineringen är metadonets höga affinitet att binda till vävnader.

Elimineringen av metadon via njurarna är starkt pH-beroende och ökar med ökande aciditet hos urinen. 10-45 % av total utsöndrad mängd utsöndras i galla. Metaboliter finns också i svett.

Metadon är inte dialyserbart.

I händelse av anuri finns det dock ingen risk för ackumulering, eftersom eliminering i sådana fall endast sker via avföring.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Råttor gavs metadon oralt i 80 veckor och doserna ökades gradvis till 5, 10 eller 15 mg/kg (kroppsvikt)/dag. Behandling med metadonhydroklorid orsakade ökad N-demetylasaktivitet. Denna effekt tros vara en anpassningsmekanism för hepatocyternas metabolism av metadonhydroklorid.

Förekomsten av akut toxicitet har studerats hos friska apor (6 djur och 6 kontroller) som fick måttliga ordinerade doser av metadon. Efter 13–28 veckors kontinuerlig behandling inträffade en akut och potentiellt dödlig toxisk reaktion på en tidigare väl tolererad underhållsdos av metadonhydroklorid (15 mg/kg/dag) hos fyra av de sex aporna. Denna reaktion kännetecknades av uttalad psykologisk depression och andningsdepression. Inga liknande plötsliga reaktioner med dödlig utgång har dock observerats hos människa under långvarig administrering av metadonhydroklorid.

Den exakta patogenesen för kronisk leverskada som observerats hos opioidberoende patienter under långvarig underhållsbehandling är fortfarande oklar. En exakt analys försvåras av det faktum att de flesta patienter missbrukar mer än en drog. Trots metadonets möjliga hepatotoxicitet måste man ta hänsyn till flera andra faktorer som orsakar leverskador: hepatit B- och C-infektioner samt samtidigt missbruk av alkohol och flera substanser. Studier med odlade mänskliga hepatocyter har visat att alkohol direkt kan förstärka hepatotoxiciteten hos heroin och metadon.

Mutagen och karcinogen potential

In vitro- och *in vivo*-studier för att undersöka gentoxiciteten av metadon har gett motstridiga resultat som tyder på en liten klastogen potential. För närvarande kan man inte dra några slutsatser vad gäller risk vid klinisk användning. Långtidsstudier på råttor och mus har inte påvisat någon karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet

När råttor gavs 20 mg metadon/kg/dag i fem dagar orsakade det en minskning av prostatans, sädesblåsornas och testiklarnas vikt. En ökning av den neonatala dödligheten till 74% observerades hos avkomman till hanrättor som behandlats med metadon (upp till 38 mg/kg/dag).

Avkomman till metadonberoende hanrättor uppvisade försenad postnatal hjärntillväxt, minskad kroppsvikt och ökad neonatal dödlighet.

När rättor gavs metadon oralt från gestationsdag 14 till gestationsdag 19 observerades en signifikant minskning av testosteronnivåerna i blodet hos deras manliga avkomma (antagonism med naloxon möjlig).

Höga doser av metadon orsakade fosterskador hos murmeldjur, hamstrar och möss, där de flesta rapporter omfattade exencefali och defekter i centrala nervsystemet. Enstaka fall av neuralrördefekter (rachischisis) i cervikalregionen hos möss rapporterades. Utebliven tillslutning av neuralröret sågs hos kycklingembryo. Metadon var inte teratogent hos råttor och kanin. Hos råttor konstaterades även mindre kullstorlek samt ökad dödlighet, tillväxthämning, neurologiska beteendeeffekter och minskad vikt av hjärnan hos avkomman. Hos mus sågs minskad benbildning i fingrarna, bröstbenet och skallbenet samt ett lägre antal foster per kull.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Laktosmonohydrat
Komprimerbar sackaros (96 % sackaros, 4 % maltodextrin)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i ogenomskinligt blister av PCV/PVdC (undersida), laminerat med aluminium (ovansida). Förpackningsstorlekar: 20 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

dne pharma as
Karihaugveien 22
1086 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 36484
10 mg: 36485
20 mg: 36486
40 mg: 36487
60 mg: 36488

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.3.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.12.2024