

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methadone Martindale Pharma 2 mg/ml oraalliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 2 mg metadonihydrokloridia.  
Sisältää myös Sunset Yellow väriainetta (E110) 0,008 mg/ml  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalliuos.  
Kirkas, keltainen tai oranssi appelsiinintuoksuinen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvaisten potilaiden ylläpitohoitoon lääkeshoidon ja psykologisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Metadonihoidosta saavan potilaan tulee osallistua sosiaali- ja terveysministeriön hyväksymään huumeiden käyttäjille tarkoitettuun korvaushoito-ohjelmaan.

Vain suun kautta. Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida.

Annos tulee säätää kullekin potilaalle yksilöllisesti.

Tavallinen aloitusannos on 10–30 mg. Potilailla, joilla on korkea opioidioleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan kolmen viikon aikana aina 10 mg:n välein, yleensä 70 tai 80 mg:aan asti. Neljän viikon suositellun vakauttamisjakson jälkeen annosta muutetaan, kunnes potilaalla ei enää ole tarvetta intoksikaation eikä kliinisiä merkkejä psykomotorisen toiminnan vaikutuksista tai vieroitusoireita. Tavallinen metadoniannos on 60–120 mg päivässä, mutta jotkut henkilöt voivat tarvita suurempia annoksia. Annos tulee määrittää kliinisen arvon ja seerumipitoisuuksien seurannan perusteella. 24 tunnin suositeltu steady-state pitoisuus seerumissa on 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Kliininen arviointi on erittäin tärkeää. Metadoni annetaan yleensä kerran päivässä. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy akkumulaatio- ja yliannostusriski. (500 ml:n pakkauskoko on tarkoitettu ainoastaan terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön.) Suurin suositeltu annos, jota tulee käyttää vain harvoin, on 150 mg vuorokaudessa (elleivät kansalliset suositukset toisin määrää). Perusteena annoksen rajoittamiselle on QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien kammiotakykardian ja sydämenpysähdysten esiintymistiheyden kasvu tätä suurempia annoksia käytettäessä (ks. Kohta 4.4). Suuret annokset voivat myös aiheuttaa lievää (mutta ei-toivottua) euforiaa muutaman tunnin ajan päivittäisen annoksen jälkeen.

Potilaita tulisi tarkkailla annoksen nostamisen jälkeen ei-toivottujen reaktioiden varalta. Potilaan seerumipitoisuus kohoaa enintään kahden tunnin ajaksi, ja siksi on tärkeää, että yliannostuksen tai muiden vakavien/epämillyttävien reaktioiden merkit huomataan.

Joillekin potilaille kehittyy autoinduktio, joka johtaa siihen, että lääkeaine metaboloituu elimistössä nopeammin. Tällaisissa tapauksissa annosta on nostettava kerran tai useammin, jotta optimaalinen vaikutus säilyy.

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonisti-antagonistilla (esim. Buprenorfinilla), annosta tulee pienentää vähitellen metadonihoidon alkaessa. Jos metadonihoido keskeytetään ja siirtymistä kielenalaiseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä nalbixonin kanssa) suunnitellaan, metadoniannosta tulee pienentää aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa, jotta vältyttäisiin buprenorfiinin/nalixonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

Ikäikäiden tai sairaiden potilaiden lääkityksessä on noudatettava varovaisuutta. Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. Kohta 4.3). Aloituserannosta on pienennettävä potilailla, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, mykxedema, virtsaputken kurouma, astma tai eturauhasen liikakasvu tai joiden keuhkojen tilavuus on pienentynyt.

#### Maksan vajaatoiminta

Krooninen viruksen aiheuttama hepatiitti on yleinen huumeiden käyttäjillä. Metadonia on annettava varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia viivästyy ja alkureitin metabolian vaikutus vähenee. Tämä saattaa johtaa metadonipitoisuuden nousuun plasmassa. Metadonia pitää antaa suositusta pienempinä annoksina ja potilaan kliininen vaste on ohjenuorana jatkoannoksia määrättäessä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa metadonia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annosväliä on pidennettävä vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 10–50 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

Hoito tulee lopettaa, jos senteho ei ole riittävä tai jos potilas ei siedä sitä. Vaikutus on arvioitava kansallisten suositusten mukaisesti.

Hoidon lopetuksen on tapahduttava vähitellen annosta vähentäen. Annosta voidaan pienentää alussa suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa annoksen pienentäminen tulee tehdä hitaammin (kun hoitannos on 20 mg vuorokaudessa tai vähemmän).

Lisätietoja löytyy metadonihoidoa koskevista kansallisista suosituksista.

### 4.3 Vasta-aiheet

Hengityslama.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Akuutti hengitysteitä ahtaava sairaus.

MAO:n estäjien samanaikainen anto tai MAO:n estäjien käyttö edeltävän kahden viikon aikana.

Valmistetta ei tule käyttää lapsilla.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metadonihoidon aikana ja erityisesti suurien annosten (> 100 mg/vrk) yhteydessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Metadonia tulee antaa varoen potilaille, joilla on pitkittyneen QT-ajan riski, kuten esim. Potilailla,

- joilla on tunnettu aiempi QT-ajan pidentymä
- joilla on pitkälle edennyt sydänsairaus
- joita hoidetaan samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä

- joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien estäjillä.

EKG-seuranta tulee harkita potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, erityisesti naisilla.

Lapset ovat aikuisia herkempiä, minkä vuoksi jo hyvin pienetkin annokset voivat aiheuttaa myrkytyksiä. Jotta voidaan estää metadonimyrkytykset lapsilla, metadonia tulee kotihoidossa säilyttää lasten ulottumattomissa.

Varotoimet, joihin tulee varautua metadonin käytössä, ovat samat kuin muidenkin opiaattien käytössä.

### Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

c on voimakkaasti riippuvuutta aiheuttava narkoottinen **opioidikipulääke**. Sen puoliintumisaika on pitkä, joten se voi kertyä elimistöön. Oireita lievittävä kerta-annos voi toistuvasti päivittäin otettuna johtaa lääkeaineen kertymiseen ja mahdollisesti kuolemaan.

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

Metadonihoidon -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussaan (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden 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 päihdehävityksen käyttäytymisen (esim. ennen aikaisten reseptin uusimispyyntöjen) havaitsemiseksi. Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (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.

Akuutit astma-kohtaukset, vakava ahtauttava keuhkosairaus, cor pulmonale, heikentynyt hengitysreservi, hypoksia ja hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita. Jokainen tapaus on arvioitava yksiköllisesti.

Muiden opiaattien, alkoholin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja muiden voimakkaasti rauhoittavien psykoaktiivisten lääkkeiden samanaikaista antoa on vältettävä, sillä ne saattavat voimistaa metadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Narkoottisten antagonistien tai agonisti-antagonistien samanaikaista antoa tulee välttää (lukuun ottamatta yliannostuksen hoitoa), koska se saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Annosta nostettaessa potilasta on tarkkailtava heti lääkkeen annon jälkeen, jotta mahdolliset epänormaalit reaktiot ja haittavaikutukset voidaan havaita. Lääkkeen seerumipitoisuudet potilaassa nousevat noin kahdeksi tunniksi, ja on tärkeää havaita kaikki mahdolliset yliannostusreaktiot tai muut vaaralliset/vakavat reaktiot.

Metadonia on käytettävä varoen maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta voi heikentää metadonin metaboliaa, ja siksi annosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2). Pienempi aloitusannos on annettava potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema (voi lisätä hengityslaman ja pidentyneen keskushermostolaman riskiä), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten riski), maksan vajaatoiminta (opioidit metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (saattaa vähentää hengitysvireyttä ja lisätä hengitysteiden virtausvastusta), virtsaputken kurouma tai eturauhasen liikakasvu (saattaa aiheuttaa virtsaummen) (ks. kohta 4.2).

Erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on pään vammoja tai tiloja, joihin liittyy kallonsisäisen paineen nousua. Metadonia ei tule käyttää potilaille, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Profylaktinen atropiini- tai muu spasmolyyttilääkitys saattaa olla tarpeen potilaille, joilla on munuaiskiviä tai sappikiviä.

Läikkäillä potilailla ja kardiovaskulaarisairauksista kärsivillä potilailla on lisääntynyt hypotensio- ja pyörtymisriski.

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita, sekä appelsiiniaromia (sisältää propyleeniglykolia), joka saattaa aiheuttaa alkoholin kaltaisia oireita.

#### 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 siksi nostaa metadonin seerumipitoisuuksia. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua lisääntyneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

*CYP3A4-entsyymin induktorit:* Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin induktio aiheuttaa metadonin puhdistuman lisääntymistä ja plasmapitoisuuksien vähenemistä. Tämän entsyymin induktorit, kuten barbituraatit, karbamatsipiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) saattavat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi kolmen viikon hoitojakson jälkeen, jonka aikana annettiin 600 mg efavirentsiä vuorokaudessa, keskimääräinen maksimaalinen plasmapitoisuus väheni 48 prosentilla ja AUC 57 prosentilla metadonihoitoa (35–100 mg vuorokaudessa) saaneilla potilailla.

Entsyymin-induktion seuraukset ovat selvempiä, jos induktori annetaan metadonihoidon jo alettua. Vieroitusoireita on ilmoitettu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena, ja sen vuoksi metadoniannosta saattaa olla tarpeen nostaa. Jos hoito CYP3A4:n induktorilla keskeytetään, metadoniannosta tulee pienentää.

*CYP3A4-entsyymin estäjät:* Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto aiheuttaa metadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien (esim. kannabinoideit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluksetiini, fluvoksamiini, nefatsodoni ja telitromysiini) anto saattaa johtaa metadonin plasmapitoisuuksien kohoamiseen. Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu nostavan seerumipitoisuuksien ja metadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 prosenttia. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadoniylläpitoisuuksissa oleville potilaille, yliannostusriskin mahdollisuus on tiedostettava.

*Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet:* Metadoni on heikko emäs. Virtsan happamuutta lisäävät aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat lisätä metadonin puhdistumaa munuaisissa. Metadonilla hoidettavia potilaita kehoitetaan välttämään ammoniumkloridia sisältäviä valmisteita.

*Samanaikainen HIV-infektion hoito:* Jotkut proteaasestäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakvinaaviiri) näyttävät alentavan metadonin seerumpitoisuutta. Annettaessa pelkästään ritonaviiria on havaittu metadonin AUC-arvon kaksinkertaistuvan. Tsidovudiiniin (eräs nukleosidianalogi) plasmapitoisuudet nousevat metadonia käytettäessä sekä tsidovudiiniin peroraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Nousu on huomattavampaa tsidovudiiniin peroraalisen kuin laskimonsisäisen annon jälkeen. Nämä ilmiöt johtuvat todennäköisesti tsidovudiiniin glukuronidaation estymisestä ja siksi tsidovudiiniin alentuneesta puhdistumasta. Metadonihoidon aikana potilaita on seurattava huolellisesti tsidovudiiniin aiheuttaman toksisuuden merkkien varalta. Tämän vuoksi voi olla tarpeen pienentää tsidovudiiniannosta. Koska tsidovudiinilla ja metadonilla on yhteisvaikutuksia (tsidovudiini on CYP3A4:n induktori), tyypillisiä opioidivieroitusoireita voi kehittyä samanaikaisen käytön aikana (päänsärky, lihaskipu, väsymys ja ärtyvyys).

Didanosini ja stavudiini: Metadoni viivästyttää stavudiinin ja didanosinin imeytymistä ja lisää niiden alkureitin metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosinin hyötyosuuden vähenemiseen.

Metadoni saattaa kaksinkertaistaa desipramiinin seerumpitoisuudet.

### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Opioidiantagonistit:

Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät metadonin vaikutuksia ja indusoivat vieroitusoireita. *Keskushermostoa lamaavat lääkevalmisteet.* Keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat lisätä hengityslaman, hypotension, voimakkaan sedaation tai kooman riskiä. Sen vuoksi toisen tai kummankin lääkevalmisteen annosta voi olla tarpeen pienentää. Metadonihoidossa hitaasti poistuva metadoni aiheuttaa hitaan toleranssin kehittymistä, ja jokainen annoksen nosto voi 1–2 viikon jälkeen aiheuttaa hengityslaman oireita. Siksi annosta on muutettava varoen ja nostettava hitaasti. Huolellinen seuranta tässä yhteydessä on välttämätöntä.

*Peristaltiikan inhibitio:* Metadonin ja peristaltiikkaa estävien valmisteiden (loperamidi ja difenoksyylaatti) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vakavaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidikipulääkkeet yhdessä antimuskariinilääkkeiden kanssa käytettyinä saattavat johtaa vakavaan ummetukseen tai suolilamaan, erityisesti pitkäaikaiskäytössä.

*QT-ajan pidentyminen:* Metadonia ei saa käyttää yhdessä QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Tällaisia ovat mm. rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fentiatsiinit), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertraliini) tai antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini).

*MAO:n estäjät:* MAO:n estäjien samanaikaisesta annosta saattaa seurata voimistunut keskushermoston inhibitio, vakava hypotonia tai hengityspysähdys. Metadonia ei tule käyttää MAO:n estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon tällaisen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Opioidikipulääkkeet viivästyttävät mahan tyhjenemistä ja tekevät näin ollen kokeiden tulokset epäluotettaviksi. Teknetium Tc 99m -disofeniinin pääsy ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipulääkkeet saattavat aiheuttaa Oddin sulku lihaksen konstriktiota ja sappiteiden paineen nousua. Nämä vaikutukset johtavat em. anatomisten alueiden hidastuneeseen kuvantumiseen, mikä muistuttaa sappitehyeen tukkeumaa. Näiden entsyymien määrityksen diagnostinen käyttökelpoisuus saattaa heikentyä jopa 24 tunniksi sen jälkeen kun lääke on annettu. Aivo-selkäydinnesteen paine saattaa nousta hengityslaman indusoiman hiidioksidirention johdosta.

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

### Kannabidioli

Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Raskaus:*

Metadonin käytöstä ihmisillä raskauden aikana on vain rajallista tietoa, eivätkä tiedot viittaa siihen, että metadoni aiheuttaisi synnynnäisiä poikkeavuuksia. Vieroitusoireita/hengityslamaa voi esiintyä vastasyntyneillä, joiden äitejä hoidettiin kroonisesti metadonilla raskauden aikana.

Raskauden aikaisen metadoniantistuksen vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida poissulkea. 12-kytkentäinen EKG pitää tutkia, jos vastasyntyneellä on bradykardiaa, takykardiaa tai epäsäännöllinen syke.

Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaan vieroittamista ei yleensä suositella, etenkin 20. raskausviikon jälkeen, vaan potilaalle tulisi antaa ylläpitohoitoa metadonilla. Metadoni-oraaliliuoksen käyttöä juuri ennen synnytystä ja sen aikana ei suositella vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi.

##### *Imetys:*

Metadoni erittyy äidinmaitoon ja keskimääräinen maito/plasma-suhde on 0,8. Imetystä voidaan jatkaa korkeintaan 20 mg vuorokausiannoksilla. Suuremmilla annoksilla imetyksen hyöty ja mahdolliset lapsen kohdistuvat haittavaikutukset on punnittava tarkkaan.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metadoni vaikuttaa potilaan psykomotorisiin toimintoihin niin kauan kunnes potilaan tila on vakautettu sopivalle tasolle. Potilaan ei siis tule ajaa autolla eikä käyttää koneita ennen kuin vakaa tila on saavutettu ja huumeiden väärinkäytöstä aiheutuneiden oireiden loppumisesta on kuluu vähintään kuusi kuukautta. Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn palautuminen on paljolti yksilöllistä, ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Lisätietoja löytyy metadonihoitoa koskevista kansallisista suosituksista.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Metadonihoidon haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samat kuin muissa opioidihoidoissa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy keskimäärin 20 prosentilla metadonihoitoa saavista avohoitopotilaista. Tällä potilasryhmällä lääkehoidon hallinta on usein epätydyttävää.

Metadonin vakavin haittavaikutus on hengityslama, mikä voi ilmaantua vakauttamisvaiheen aikana. Hengityspysähdyksiä, sokkeja ja sydämenpysähdyksiä on myös raportoitu.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Näitä haittavaikutuksia havaitaan useammin henkilöillä, jotka eivät ole opioiditolerantteja. Esiintyvyyssryhmät luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Elinjärjestelmä MedDRA	Esiintymistiheys	Haittatapahtuma
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hypokalemia, hypomagnesemia
	Yleinen	Nesterentio
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus

Veri ja imukudos	Tuntematon	Palautuvaa trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen Tuntematon	Keuhkoedeema, hengityslama Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen  Yleinen  Melko harvinainen	Pahoinvointi, oksentelu  Ummetus  Suun kuivuus, glossiitti
Psykkiset häiriöt	Yleinen  Melko harvinainen  Tuntematon	Euforia, hallusinaatiot  Dysforia, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido Riippuvuus
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huimaus
Silmät	Yleinen	Näön sumentuminen, mioosi

Hermosto	Yleinen Melko harvinainen	Sedaatio Päänsärky, pyörtyminen
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen Melko harvinainen	Ohimenevä ihottuma, hikoilu Kutina, urtikaria, muu ihottuma sekä hyvin harvoissa tapauksissa verta vuotava urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Melko harvinainen	Väsytys Alaraajojen turvotus, voimattomuus, yleinen turvotus
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Sappiteiden toimintahäiriö
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kasvojen punotus, hypotensio
Sydän	Harvinainen	Bradykardiaa, sydämentykytystä, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (torsade de pointes) on raportoitu metadonihoidon aikana etenkin suuremmilla annoksilla.
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsauampi ja antidiureettinen vaikutus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Potenssin heikkeneminen ja amenorrea

Metadonin pitkäaikaiskäytössä (esim. ylläpito­hoidossa) haittavaikutukset vähenevät progressiivisesti useiden viikkojen kuluessa. Ummetusta ja hikoilua esiintyy kuitenkin senkin jälkeen usein.

Metadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa morfiiniriippuvuuden kaltaiseen tilaan. Vieroitusoireyhtymät ovat samankaltaisia kuin morfiinin ja heroinin yhteydessä tavatut, mutta lievempiä ja pitkäkestoisempia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystienhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivuston [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) kautta tai osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

### Oire et:

Vakavaan yliannostukseen liittyy hengitysvajaus, äärimmäinen uneliaisuus, joka kehittyy sulkutilaksi tai koomaksi, pupillien äärimmäinen supistuminen, luustolihas­ten velttous, kylmä ja tahmea iho sekä toisinaan bradykardia ja hypotensio. Vaikeat yliannostukset, varsinkin suonensisäisessä käytössä, voivat johtaa hengityspysähdykseen, sydämen toiminnanvajakseen, sydämenpysähdykseen ja kuolemaan.

Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoenkefalopatiaa.



## **Hoito:**

Varmista hengitys avustavalla tai kontrolloidulla mekaanisella ventilaatiolla. Opioidiantagonisteja saattaa olla tarpeen käyttää, mutta koska metadonin vaikutus on pitkäkestoista (36–48 tuntia) ja yleisimmin käytetyn antagonistin, naloksonin, vain 1–3 tuntia, antagonistihoito on toistettava tarvittaessa. Antagonisteja ei saa käyttää, mikäli merkkejä hengitysvajauksesta tai tajunnan menetyksestä ei ole. Jos potilas on fyysisesti riippuvainen huumausaineista, antagonistin antaminen voi johtaa akuutteihin vieroitusoireisiin. Mikäli mahdollista, antagonistien käyttöä tulee välttää tällaisilla potilailla. Jos niiden käyttö kuitenkin on välttämätöntä vaikean hengityslaman vuoksi, suurta varovaisuutta on noudatettava, ja alhaista antagonistiansiannosta tulee käyttää, jos epäillä metadonimyrkytystä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeaineet.  
ATC-koodi: N07BC02.

Metadoni on narkoottinen kipulääke, joka kuuluu samaan ryhmään morfiinin kanssa. Aineella on agonistinen vaikutus aivojen, luuytimen ja hermoston opiaattireseptoreihin ja sillä on korkea affiniteetti  $\mu$ -reseptoreihin sekä kohtalainen affiniteetti  $\sigma$ - ja  $\kappa$ -reseptoreihin. Metadoni toimii samankaltaisesti kuin morfiini, mutta sen sedatiivinen vaikutus on heikompi. Metadonin käyttö voi vähentää tai eliminoida toisten opiaattien vaikutusta. Huolellisesti titrattuna annoksena metadonia voidaan antaa peroraalisti ilman, että potilas kokee euforiaa tai päihtymyksen tunnetta 24–32 tunnin ajan. Tämän jälkeen vieroitusoireet alkavat vähitellen voimistua, jos uutta annosta ei anneta.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

*Imeytyminen:* Metadoni imeytyy peroraalisen annon jälkeen nopeasti, mutta sen alkureitin metabolia on huomattavaa. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5–7 päivässä.

*Jakautuminen:* Jakautumistilavuus: 5 l/kg. Sitoutuminen proteiineihin: jopa 90 %, mutta yksikölliset erot ovat erittäin suuria. Metadoni sitoutuu lähinnä alfa-1-glykoproteiinihappoon, mutta myös albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin. Plasma:osuus kokoverestä on noin 13. Se jakautuu maksaan, keuhkoihin ja munuaisiin, joissa sen pitoisuus on suurempi kuin veressä.

*Metabolia:* Katalyysi tapahtuu lähinnä CYP3A4-entsyymin välityksellä, vähemmissä määrin myös CYP2D6- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä. Pääasiallinen metaboliatiie on N-demetylaatio, jonka tuloksena ovat tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet 2-etyliidiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyyli-1-pyrrolidiini (EMDP), jotka ovat molemmat inaktiivisia. Hydroksylaatiota metanoliksi ja edelleen N-demetylaatiota normetadoliksi tapahtuu myös jossakin määrin. Muitakin metaboliareaktioita tapahtuu, ja ainakin kahdeksan muuta metaboliittia tunnetaan.

*Eliminaatio:* Eliminaation puoliintumisaika; yksittäisannos: 10–25 tuntia., toistoannokset: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 prosenttia annoksesta eliminoiduu virtsaan 96 tunnin kuluessa (noin 33 % muuttumattomassa muodossa, noin 43 % EDDP:nä ja noin 5–10 % EMDP:nä). EDDP:n ja muuttumattoman metadonin suhde virtsassa on tavallisesti paljon korkeampi metadonihoidon saavilla potilailla kuin normaalissa yliannostuksessa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan riippuu pH:sta ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoiduu ulosteeseen, mutta tämä

osuus yleensä pienenee annoksen suuretessa. Noin 75 % kokonaiseliminaatiosta on konjugoimatonta.

#### Erityisryhmät

Naisten ja miesten farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja. Iäkkäillä (> 65-vuotiailla) metadonin puhdistuma on vain hieman alhaisempi kuin nuoremmilla.

Voimakkaamman altistuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4.).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurina annoksina metadoni aiheutti murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä kongenitaalisia vaurioita, josta useimmin raportoituja olivat ekseenkefalia ja keskushermostovauriot. Servikaalisen alueen rakiskaisia havaittiin joskus hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumishäiriöitä havaittiin kanan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin myös poikasluvun vähentymistä, ja poikasissa havaittiin lisääntynyttä kuolleisuutta, kasvun taantumista, neurologisia, käyttäytymisen tasolla ilmeneviä vaikutuksia sekä aivojen painon laskua. Hiirillä havaittiin sormien, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä samoin kuin siköiden määrän alenemistä kussakin pentueessa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)  
Natriumsyklamaatti  
Sakkarinatrium  
Paraoranssi (E110)  
Veriappelsiiniaromi (sisältää propykeeniglykolia)  
Vetykloridihappo  
Puhdistettu vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta.  
Avattuna: 1 kuukausi.

### 6.4 Säilytys

Säilytä pullo ulkopakkauksessa Herkkä valke.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ruskea lasipullo, jossa kumitulppa (HDPE-korkki & polypropyleenisius).  
Sisältö: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ja 500 ml

Metadoni toimitetaan yhden pullon pakkauksissa tai usean pullon pakkauksissa, joissa on 7 tai 24 yksittäistä pakkausta, joissa jokaisessa on 1 pullo. Useamman pullon pakkaukset on tarkoitettu ainoastaan sairaaloiden tai terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön.

Yksittäiset pulot toimitetaan pahvirasiassa, jonka sisällä on pakkausseloste.

Kaikkia eri pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

500 ml pakkauskoko on ainoastaan terveydenhuollon käyttöön tarkoitettu annostelupakkaus.

#### **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25500

#### **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.11.2009  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13.02.2014

#### **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.06.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methadone Martindale Pharma 2 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ett kriterium för behandling med metadon är att patienten deltar i ett "metadonprogram" med läkemedelsassisterad rehabilitering av läkemedelsmissbrukare som godkänts av behörig myndighet.

Endast för oral administrering. Läkemedlet får ej injiceras.

Dosen måste anpassas för varje enskild patient.

Vanlig initialdos är 10–30 mg. För patienter med hög opioid tolerans är initialdosen 25–40 mg. Dosen ökas i steg om 10 mg i taget under en tidrymd av 3 veckor, vanligen till 70 eller 80 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på 4 veckor justeras dosen tills patienten inte har något rusberoende och ej uppvisar kliniska tecken på påverkan på psykomotoriska funktioner eller abstinenssymtom. Vanlig dos är 60–120 mg metadon dagligen men vissa patienter kan behöva högre doser. Dosen bestäms med utgångspunkt i den kliniska bedömningen och med en uppföljning av serumnivåerna som stöd. Rekommenderad 24-timmarsnivå i serum vid steady state är 600–1 200 nmol/l (200–400 ng/ml). Den kliniska bedömningen tillmäts stor betydelse. Metadon administreras normalt en gång dagligen. Vid mer frekvent administrering finns en risk för ackumulering och överdosering. Förpackningsstorleken 500 ml skall endast hanteras av sjukvårdspersonal. Den högsta rekommenderade dosen, som endast bör användas i sällsynta fall, är 150 mg/dygn (om inte andra rekommendationer givits nationellt). Orsaken till denna dosbegränsning är en ökad frekvens av QT-förlängning, torsades de pointes och fall av hjärtstillestånd i de högre dosområdena (se avsnitt 4.4). Höga doser kan även framkalla låggradig (men oönskad) eufori i några timmar efter den dagliga dosen.

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

Vissa patienter utvecklar autoinduktion, vilket leder till att läkemedlet metaboliseras snabbare

i kroppen. I sådana fall måste dosen ökas en eller flera gånger för att bibehålla optimal effekt.

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

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

Behandlingen bör avbrytas om den ej ger tillräcklig effekt eller om patienten inte kan tolerera den. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

För ytterligare information, se de nationella riktlinjerna för metadonbehandling.

### 4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Akut obstruktiv luftvägssjukdom.

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

Kontraindicerat till barn.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Fall av förlängt QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt i höga doser (>100 mg/dygn). Metadon skall administreras med försiktighet till patienter som riskerar att utveckla förlängt QT-intervall, exempelvis vid:

- känd QT-förlängning i anamnesen,
- avancerad hjärtsjukdom,
- samtidig behandling med läkemedel som eventuellt kan ge QT-förlängning,
- samtidig behandling med CYP3A4-hämmare.

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

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

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

### Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Methadone Martindale Pharma kan resultera i överdosering och/eller dödsfall.

Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmisbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning). Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtida opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner) För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

### Sömnrelaterade andningsstörningar

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

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

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

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

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

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

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

Stor försiktighet måste iaktas i fall av möjlig huvudskada eller vid tillstånd som ger ett förhöjt intrakraniellt tryck. Metadon får ej användas till patienter med intestinal pseudo-obstruktion, akut buk och inflammatorisk tarmsjukdom.

Hos patienter med njurstenar eller gallstenar kan det vara nödvändigt att i förebyggande syfte

ge atropin eller annat spasmolytikum.

Äldre patienter och patienter med hjärtkärlsjukdom löper förhöjd risk att drabbas av hypotoni och synkope.

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### *Farmakokinetiska interaktioner*

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

**CYP3A4-inducerare:** Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Induktion av CYP3A4 ökar eliminationen av metadon och leder till sänkta plasmanivåer. Inducerare av detta enzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (johannesört) kan inducera metaboliseringen i levern. Exempelvis minskade efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen medelvärdena för den maximala plasmakoncentrationen och AUC med 48 % respektive 57 % hos patienter som behandlades med metadon (35–100 mg dagligen).

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

**CYP3A4-hämmare:** Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Hämning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon och telitromycin) kan leda till höjda plasmakoncentrationer av metadon. Vid samtidig fluvoxaminbehandling har man påvisat en 40–100-procentig ökning av kvoten mellan serumnivåerna och metadondosen. Om man förskriver dessa läkemedel till patienter som står på underhållsbehandling med metadon, måste man vara medveten om risken för överdosering.

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

**Samtidig behandling av HIV-infektion:** Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) förefaller sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir ges ensamt har man sett en fördubbling av AUC för metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar vid användning av metadon, efter både peroral och intravenös administrering av zidovudin. Detta är mer markant när zidovudin ges peroralt än efter intravenös administrering. Dessa iakttagelser orsakas sannolikt av en hämning av glukuronideringen av zidovudin och av den därigenom minskade eliminationen av zidovudin. Under behandling med metadon måste patienterna följas upp noga med avseende på tecken på toxiska effekter av zidovudin, som eventuellt kräver en sänkning av zidovudindosen. På grund av ömsesidiga interaktioner mellan zidovudin och metadon (zidovudin är en CYP3A4-inducerare) kan typiska opioidabstinenssymtom utvecklas vid samtidig användning (huvudvärk, muskelvärk, trötthet och irritabilitet).

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

Metadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin.

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Opioidantagonister:

Naloxon och naltrexon motverkar effekterna av metadon och inducerar abstinens.

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

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

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

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

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

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

#### Cannabidiol

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet:*

Begränsade data från användning av metadon under graviditet hos människa visar ingen förhöjd risk för medfödda missbildningar. Utsättningsymtom/andningsdepression kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som fått kronisk behandling med metadon under graviditeten. En QT-prolongerande effekt efter maternell metadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). I allmänhet rekommenderas att man inte avgiftar patienten, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan, utan ger underhållsbehandling med metadon. Användning av Metadon oral lösning omedelbart före och under förlossningen rekommenderas ej på grund av risken för neonatal andningsdepression.

### *Amning:*



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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän man uppnått stabilisering och det inte har förekommit några missbrukssymtom under de senaste sex månaderna. Hur snart patienten åter är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar i hög grad från person till person och måste fastställas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna vid metadonbehandling är i huvudsak de samma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som ses hos cirka 20 % av de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är otillfredsställande.

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

De biverkningar som listas nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Dessa biverkningar ses oftare hos icke opioidtoleranta personer. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvens	Biverkning
Undersökningar	vanlig	viktökning
Metabolism och nutrition	ingen känd frekvens	hypokalemi, hypomagnesemi
	vanliga	vätskeretention
	mindre vanliga	anorexi
Blodet och lymfsystemet	ingen känd frekvens	reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mindre vanliga	lungödem, andningsdepression
	ingen känd frekvens	Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	mycket vanliga	illamående, kräkningar
	vanliga	förstoppning
	mindre vanliga	muntorrhet, glossit
Psykiska störningar	vanliga	eufori, hallucinationer
	mindre vanliga	dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsatt libido

	ingen känd frekvens	Beroende
Öron och balansorgan	vanliga	vertigo
Ögon	vanliga	dåmsyn, mios
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga mindre vanliga	sedering huvudvärk, synkope,
Hud och subkutan vävnad	vanliga mindre vanliga	övergående hudutslag, svettning pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga mindre vanliga	trötthet ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem
Lever och gallvägar	mindre vanliga	gallvägsdyskinesi
Blodkärl	mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotension
Hjärtat	sällsynta	bradykardi, hjärklappning, fall av förlängda QT-intervall och ”torsades de pointes” har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt vid höga doser
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	urinretention och antidiuretisk effekt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	nedsatt potens och amenorré

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

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoseri

ng

### Symtom:

Allvarlig överdosering kännetecknas av andningssvikt, extrem dåsighet som utvecklas till stupor eller koma, maximal pupillkonstriktion, slapphet hos skelettmuskulaturen, sval och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Apné, kardiovaskulär svikt, hjärtstillestånd och dödsfall kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering, speciellt vid intravenös administrering.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon

### **Behandling:**

Säkerställ luftvägarna genom assisterad eller kontrollerad ventilation.

Det kan vara nödvändigt att använda opioidantagonister, men eftersom effektdurationen för metadon är lång (36–48 timmar) och den för den mest använda antagonisten, naloxon, endast är 1–3 timmar, måste antagonistbehandlingen vid behov upprepas. Antagonister får inte ges såvida inte tecken på andningssvikt eller medvetslöshet föreligger. Om patienten är fysiskt beroende av narkotika kan administrering av en antagonist leda till akuta abstinenssymtom.

Om möjligt bör användning av antagonister undvikas till sådana patienter, men om det ändå visar sig nödvändigt att administrera antagonister på grund av svår andningsdepression, måste man iaktta stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid opioidberoende. ATC-kod: N07BC02.

Metadon är ett narkotiskt analgetikum som tillhör samma grupp som morfin. Substansen har en agonisteffekt på opiatreceptorerna i hjärna, benmärg och nervsystem, med hög affinitet för

$\mu$ -receptorer samt viss affinitet för  $\sigma$ - och  $\kappa$ -receptorer. Metadon verkar på ett liknande sätt som morfin, men har mindre sederande effekt. Användning av metadon kan reducera eller eliminera effekterna av andra opiater. Metadon kan i en noga titrerad dos ges oralt, utan att ge någon eufori utan endast ett tillstånd av ”normalitet” under 24–32 timmar, följt av tilltagande utsättningssymtom, såvida inte en ny dos tillförs.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption:* metadon absorberas snabbt efter oral administrering, men genomgår avsevärd första-passage-metabolism. Biotillgängligheten är över 80 %. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5–7 dagar.

*Distribution:* distributionsvolym: 5 L/kg. Proteinbinding: upp till 90 %, men med stora individuella variationer. Metadon binds huvudsakligen till surt alfa1-glykoprotein, men även till albumin och andra plasma- och vävnadsproteiner. Plasma: helblodskvoten är cirka 1:3.

Metadon distribueras i vävnaderna, med högre koncentrationer i lever, lungor och njurar än i blodet.

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

*Elimination:* eliminationshalveringstid: singeldos: 10–25 timmar. Upprepade doser: 13–55 timmar. Plasmaclearance är cirka 2 ml/min/kg. Cirka 20–60 % av dosen elimineras i urinen på 96 timmar (cirka 33 % i omodifierad form, cirka 43 % som EDDP och cirka 5–10 % som EMDP). Kvoten mellan EDDP och omodifierat metadon är vanligen mycket högre i urinen hos patienter som får metadonbehandling än vid normala överdoser. Eliminationen av omodifierat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med ökande aciditet hos urinen.

Cirka 30 % av dosen elimineras i faeces, men denna andel minskar normalt vid högre doser. Cirka 75 % av den eliminerade substansen är i okonjugerad form.

Speciella patientgrupper

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan män och kvinnor.

Eliminationen av metadon är nedsatt endast i ringa grad hos äldre (>65 år).

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumbensoat (E211)

Natriumcyklamat

Sackarinnatrium

Para-orange (E110)

Blodapelsinrom (innehållande propylenglykol)

Saltsyra

Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Öppnad: 3 år.

Öppnad: 1 månad.

### **6.4 Särs kilda förvarings anvisningar**

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

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

Varje flaska levereras med bipacksedel i en ask av kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särs kilda anvisningar för de struktion och övrig hantering**

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

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25500

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**Datum för första godkännande:** 2009-11-20

**Datum för senaste förnyelse:** 2014-02-13

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

i Finland:07.06.2024

iSverige:07.06.2024