

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon Nordic Drugs 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 mg oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (50 ml oraaliliuosta) sisältää 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 tai 200 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi (11 g/annos), glukoosi, metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön, vadelman tuoksuinen ja makuinen liuos.

Osmolaalisuus: noin 920 mOm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Metadonihoidon edellytys on että potilas osallistuu asianomaisen viranomaisen hyväksymään huumeiden käyttäjille tarkoitettuun metadoni-korvaushoito-ohjelmaan.

Annos täytyy sovittaa yksilöllisesti kullekin potilaalle.

Tavallinen aloitusannos on 10–30 mg. Potilailla, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta suurennetaan kolmen viikon aikana aina 10 mg:n välein, tavallisesti 70 tai 80 mg:aan.

Suosittelun neljän viikon vakauttamisjakson jälkeen annosta sovitetaan, kunnes potilaalla ei enää ole tarvetta yliannokseen, psykomotoriset toiminnot eivät ole häiriintyneet eikä hänellä ole vieroitusoireita. Tavallinen metadoniannos on 60–120 mg päivässä, mutta jotkut henkilöt voivat tarvita suurempia annoksia. Annos määritetään klinisen arvion ja plasman metadonipitoisuuksien seurannan perusteella. Suositeltu vakaan tilan 24 tunnin pitoisuus plasmassa on 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Kliininen arviointi on erittäin tärkeää. Metadoni annetaan yleensä kerran päivässä. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy kumulaation ja yliannostuksen vaara. Suurin suositeltu annos, jota tulee käyttää vain harvoin, on 150 mg vuorokaudessa (elleivät kansalliset suositukset poikkea tästä). Perusteena annoksen rajoittamiselle on QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien kammiotakykardian ja sydänpysähdysten esiintymistiheyden suureneminen tätä suurempia annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.4). Suuret annokset voivat myös aiheuttaa lievää (ei-toivottua) euforiaa parin tunnin ajan

päivittäisen annoksen ottamisen jälkeen. Tavallista suurempia annoksia voidaan tarvita potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4 -entsyymijärjestelmää indusoivilla aineilla (esim. HIV-potilaat). Koska indusoiva vaikutus on yksilöllinen, 150 mg:aa suurempia annoksia tulisi antaa vain varoen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaita tulee tarkkailla annoksen suurentamisen jälkeen haittavaikutusten varalta. Potilaan seerumipitoisuus kohoaa kahden tunnin ajan ja on tärkeää, että yliannostuksen oireet tai muut vakavat/epämiellyttävät reaktiot huomataan.

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

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonisti-antagonistilla (esim. buprenorfiinilla), annosta tulee pienentää vähitellen kun metadonihoido aloitetaan. Jos metadonihoido keskeytetään ja suunnitellaan siirtymistä sublinguaaliseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa), metadoniannos tulee pienentää aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamien vieroitusoireiden välttämiseksi.

lääkkeitä tai huonokuntoisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Hoito aloitetaan tavallista pienemmällä annoksella potilailla, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, virtsaputken kurouma, astma tai pienentynyt keuhkojen tilavuus tai eturauhasen liikakasvu.

Pediatriset potilaat

Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Krooninen viruksen aiheuttama hepatiitti on yleinen suonensisäisten huumeiden käyttäjillä. Metadonia on annettava varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia hidastuu ja alkureitin metabolia on tavallista vähäisempi. Tämä saattaa johtaa metadonipitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Metadonia tulee antaa tavallista suositusta pienempi annos ja seuraavien annosten suuruus tulee määrittää kliinisen vasteen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Metadonia on annettava varoen 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 sen teho ei ole riittävä tai jos potilas ei siedä sitä. Vaikutus on arvioitava kansallisten suositusten mukaisesti.

Jos hoito lopetetaan, se tulee tehdä pienentäen annosta vähitellen. Annosta voidaan pienentää alussa suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa annosta tulee pienentää hitaasti (kun annos on 20 mg vuorokaudessa tai vähemmän).

Katso lisätietoja metadonihoidosta koskevista kansallisista suosituksista.

Antotapa

Vain suun kautta. Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida.

4.3 Vasta-aiheet

Hengityslama.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti hengitysteitä ahtaava sairaus.

Samanaikainen MAO-estäjien käyttö tai antaminen kahden viikon kuluessa MAO-estäjien käytön

lopettamisen jälkeen.

Käyttö lapsille on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metadonihoidon aikana ja erityisesti suuria annoksia (> 100 mg/vrk) käytettäessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Metadonia tulee antaa varoen potilaille, joilla on pidentyneen QT-ajan riski, kuten esim. potilailla,

- joilla on aiemmin todettu pitkä QT-aika
- 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 vaaratekijöitä, erityisesti naisilla.

Metadonin käyttöön liittyvät varotoimet ovat samat kuin muilla opioideilla.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

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

Metadon Nordic Drugs -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 päihdehakuksen 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.

Akuutit astmakohtaukset, vaikea ahtauttava keuhkosairaus, cor pulmonale, heikentynyt hengitysreservi, hypoksia ja hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita. Jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

Muut opioidit, alkoholi, barbituraatit, bentsodiatsepiinit ja muut voimakkaasti sedatoivat psykoaktiiviset lääkkeet voimistavat metadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia, joten niiden samanaikaista antamista on vältettävä.

Opioidiantagonistien tai agonisti-antagonistien samanaikaista antoa tulee välttää (paitsi hoidettaessa yliannostusta), sillä se saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Kun annoksen sovittaminen aloitetaan, potilasta on tarkkailtava lääkkeen annon jälkeen, jotta mahdolliset epänormaalit reaktiot ja haittavaikutukset voidaan havaita. Lääkkeen pitoisuudet seerumissa suurenevat noin kahden tunnin ajan ja on tärkeää havaita yliannostuksen oireet 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 (lääke voi suurentaa hengityslaman ja pidentyneen keskushermostolaman vaaraa), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten vaara), maksan vajaatoiminta (opioidit metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (lääke voi vähentää hengitysvireyttä ja lisätä hengitysteiden virtausvastusta), virtsaputken kurouma tai eturauhasen liikakasvu (lääke voi aiheuttaa virtsaretentiota) (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta: Opioidikipulääkkeet voivat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

Sukupuolihormonien väheneminen ja kohonnut prolaktiini: Pitkäaikaiseen opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien määrän vähenemistä ja prolaktiinin määrän lisääntymistä. 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).

E erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on päävamma tai kallonsisäisen paineen nousua aiheuttava tila. Metadonia ei tule käyttää potilailla, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Atropiinin tai muun spasmolyytin antaminen profylaktisesti voi olla tarpeen potilailla, joilla on munuaiskiviä tai sappikiviä.

Ikäkkäillä potilailla ja kardiovaskulaarisairauksista kärsivillä potilailla on suurentunut hypotension ja pyörtymisen vaara.

Tämä lääkevalmiste sisältää 11 g sakkaroosia ja 2,5 g glukoosia annosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasipuute, ei pitäisi käyttää tätä lääkevalmistetta. Koostumus tulee huomioida myös diabetespotilailla. Metadon Nordic Drugs sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia, joka voi aiheuttaa allergisen reaktion, mahdollisesti viivästyneen.

Pediatriset potilaat

Lapset ovat herkempiä kuin aikuiset, minkä vuoksi pienet annokset voivat aiheuttaa myrkytyksen. Jotta lapset eivät ottaisi vahingossa metadonia, se tulee säilyttää turvallisessa paikassa lasten ulottumattomissa, jos sitä toimitetaan kotona säilytettäväksi.

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 pitoisuuksia seerumissa. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua lisääntyneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

CYP3A4-entsyymin induktorit: Metadoni on CYP3A4-substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin induktio aiheuttaa metadonin puhdistuman lisääntymistä ja plasmapitoisuuksien vähenemistä. Tämän entsyymin induktorit (barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni, *Hypericum perforatum* (mäkikuisma)) voivat indusoida

maksan metaboliaa. Esimerkiksi kun metadonilla (35–100 mg/vrk) hoidetut potilaat saivat kolmen viikon ajan 600 mg efavirensia vuorokaudessa, suurin pitoisuus plasmassa aleni 48 % ja AUC 57 %.

Entsyymi-induktion seuraukset ovat selvempiä, jos induktori annetaan metadonihoidon alkamisen jälkeen. Vieroitusoireita on ilmoitettu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena ja sen vuoksi voi olla tarpeen suurentaa metadoniannosta. Jos hoito CYP3A4-induktorilla keskeytetään, metadoniannosta tulee pienentää.

CYP3A4-entsyymin estäjät: Metadoni on CYP3A4-substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto aiheuttaa metadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4-estäjien (esim. kannabinoideit, mukaan lukien kannabidioli, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluoksetiini, fluvoksamiini, nefatsodoni, telitromysiini ja greippimehu) anto saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa. Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu suurentavan seerumpitoisuuksien ja metadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 %. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadoniyläpitoisuuksissa oleville potilaille, yliannostuksen vaaran mahdollisuus on tiedostettava.

Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet: Metadoni on heikko emäs. Virtsan happamuutta lisäävät aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat suurentaa metadonin puhdistumaa munuaisissa. Metadonilla hoidettavien potilaiden tulisi välttää ammoniumkloridia sisältäviä valmisteita.

Samanaikainen HIV-infektion hoito: Jotkut proteaasin estäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakniviiri) näyttävät alentavan metadonin pitoisuutta seerumissa. Pelkän ritonaviirin annon on todettu kaksinkertaistavan metadonin AUC-arvon. Metadonin käyttö suurentaa sekä peroraalisesti että laskimoon annetun tsidovudiinin (nukleosidianalogi) pitoisuuksia plasmassa. Pitoisuudet suurenevat enemmän tsidovudiinin peroraalisen kuin laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estymisestä, mikä johtaa tsidovudiinin puhdistuman vähenemiseen. Metadonihoidon aikana potilaita on seurattava huolellisesti tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden oireiden varalta, ja tsidovudiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Koska tsidovudiinilla ja metadonilla on yhteisvaikutuksia (tsidovudiini on CYP3A4-induktori), tyypillisiä opioidien vieroitusoireita voi kehittyä samanaikaisen käytön aikana (päänsärky, lihaskivut, väsymys ja ärtyisyys).

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

Metadoni voi kaksinkertaistaa desipramiinin pitoisuudet seerumissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Opioidiantagonistit: Naloksoni ja naltreksoni estävät metadonin vaikutuksia ja aiheuttavat vieroitusoireita.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet: Keskushermostoa lamaavat lääkkeet voivat aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, voimakasta sedaatiota tai kooman, minkä vuoksi voi olla tarpeen pienentää toisen tai molempien lääkkeiden annosta. Metadonihoidossa hitaasti eliminoituville metadonille kehittyvä toleranssi vähitellen ja jokainen annoksen suurentaminen voi 1-2 viikon jälkeen aiheuttaa hengityslaman oireita. Annosta on sovittava varoen ja suurennettava hitaasti ja potilasta huolellisesti seuraten.

Peristaltiikan estyminen: Metadonin ja peristaltiikkaa estävien valmisteiden (loperamidi ja difenoksyylaatti) samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidikipulääkkeiden ja muskariinireseptoreita salpaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan ummetukseen tai suolilamaan, erityisesti pitkäaikaikäikäytössä.

QT-ajan piteneminen: Metadonia ei saa käyttää yhdessä QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Niitä ovat mm. rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fentiatsiini), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertralini) tai antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini).

Serotonergiset lääkkeaineet: Serotonergista oireyhtymää voi esiintyä, jos metadonia käytetään samanaikaisesti petidiinin, monoamiinioksidiaasin (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 ruoansulatuskanavan oireet.

MAO-estäjät: MAO-estäjien samanaikainen anto voi aiheuttaa voimistunutta keskushermoston lamaa, vaikeaa hypotensiota ja/tai hengityspysähdyksen. Metadonia ei pidä käyttää MAO-estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO-estäjien käytön jälkeen (ks. kohta 4.3).

Gabapentinoitit: Opioidien ja gabapentinoitien (gabapentiini ja pregabaliini) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Opioidikipulälääkkeet viivästyttävät mahan tyhjenemistä ja näin ollen häiritsevät tiettyjen kokeiden tuloksia. Teknetium Tc 99m -disofeniinin pääsy ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipulälääkkeet voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja suurentaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset johtavat em. anatomisten alueiden hidastuneeseen kuvantumiseen, mikä muistuttaa sappitehyeen tukkeumaa. Näiden entsyymien määrityksen diagnostinen käyttökelpoisuus voi heikentyä jopa 24 tunniksi lääkkeen annon jälkeen. Hengityslamasta johtuva hiilidioksidirentio voi suurentaa aivo-selkäydinnesteen painetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metadonin käytöstä ihmisillä raskauden aikana oleva rajallinen tieto ei viittaa siihen, että metadoni aiheuttaisi synnyntäisiä poikkeavuuksia. Vieroitusoireita/hengityslamaa voi esiintyä vastasyntyneillä, joiden äidit saivat pitkäaikaista metadonihoitoa raskauden aikana. QT-aikaa pidentävää vaikutusta äidin metadonille altistumisen jälkeen ei voida sulkea pois ja 12 kytkenän EKG-tutkimus tulee suorittaa, jos vastasyntyneellä on bradykardia, takykardia tai sydämen epäsäännöllinen rytmi. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaan vieroittamista ei yleensä suositella, etenkin 20. raskausviikon jälkeen, vaan mieluummin annetaan metadoni-ylläpitohoitoa. Metadonin käyttöä juuri ennen synnytystä ja sen aikana ei suositella vastasyntyneen hengityslaman vaaran vuoksi.

Imetys

Metadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla metadonihoitona vakaa ylläpitoannos ja käyttääkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, metadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehoitettava 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metadoni vaikuttaa potilaan psykomotorisiin toimintoihin niin kauan kunnes potilaan tila on vakautettu sopivalle tasolle. Potilaan ei sen vuoksi pitäisi ajaa autolla eikä käyttää koneita ennen kuin vakaa tila on saavutettu ja huumeiden väärinkäyttöön liittyviä oireita ei ole esiintynyt kuuteen

kuukauteen. Ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn palautuminen on paljolti yksilöllistä ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Lisätietoja löytyy metadonihoitoa koskevista kansallisista suosituksista.

4.8 Haittavaikutukset

Metadonihoidon haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samoja kuin muita opioideja käytettäessä. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy keskimäärin 20 %:lla metadonihoitoa saavista avohoitopotilaista, joiden lääkehoidon hallinta on usein riittämätöntä.

Metadonin vakavin haittavaikutus on hengityslama, mikä voi ilmaantua vakauttamisvaiheen aikana. Hengityspysähdyksiä, sokkeja ja sydämenpysähdyksiä on myös raportoitu. Alla lueteltuja haittavaikutuksia esiintyy useimmin henkilöillä, joilla ei ole opioiditoleranssia.

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 - < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					palautuvaa trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	ruokahaluttomuus		hypokalemia, hypomagneemia hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt		euforia, hallusinaatiot	dysforia, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido		riippuvuus
Hermosto		sedaatio	päänsärky, pyörtyminen		
Silmät		näön sumentuminen, mioosi			
Kuulo ja tasapainoelin		huimaus			
Sydän				bradykardia, sydämentykytys, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa on raportoitu metadonihoidon aikana etenkin suurilla annoksilla	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 - < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Verisuonisto			kasvojen punoitus, hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			keuhkoedeema, hengityslama		sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu	ummetus	suun kuivuus, glossiitti		
Maksa ja sappi			sappiteiden toimintahäiriö		
Iho ja ihonalainen kudokset		ohimenevä ihottuma, hikoilu	kutina, urtikaria, muu ihottuma sekä hyvin harvoin verta vuotava urtikaria		
Munuaiset ja virtsatie			virtsaumpi ja antidiurettinen vaikutus		
Sukupuolielimet ja rinnat			potenssin heikkeneminen ja amenorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus	alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus		
Tutkimukset		painon nousu			

Metadonin pitkäaikaiskäytössä, esim. ylläpito-ohjauksessa, haittavaikutukset vähenevät asteittain useiden viikkojen kuluessa. Ummetus ja hikoilu ovat kuitenkin usein pysyviä haittavaikutuksia.

Metadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa samanlaiseen riippuvuuteen kuin morfiinin käyttö. Vieroitusoireet ovat samankaltaisia kuin morfiinin ja heroïinin aiheuttamat, mutta lievempiä ja pitkäkestoisempia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet: Vakavan yliannostuksen oireita ovat hengitysvajaus, äärimmäinen uneliaisuus, joka etenee tokkuraksi tai koomaksi, pupillien maksimaalinen supistuminen, luustolihasten velttous, kylmä ja hikinen iho sekä joskus bradykardia ja hypotensio. Vaikeat yliannostukset, varsinkin suonensisäisessä käytössä, voivat johtaa hengityspysähdykseen, sydämen toiminnanvajakseen, sydämenpysähdykseen ja kuolemaan. Hypoglykemiaa on raportoitu. Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoencefalopatiaa.

Hoito: Varmista hengitys avustavalla tai kontrolloidulla mekaanisella ventilaatiolla. Voi olla tarpeen käyttää opioidiantagonisteja, mutta koska metadonin vaikutus on pitkä (36–48 tuntia) ja yleisimmin käytetyn antagonistin, naloksonin, vain 1–3 tuntia, antagonistihoito on toistettava tarvittaessa. Antagonisteja ei saa käyttää, jos ei ole merkkejä hengitysvajauksesta tai tajunnan menetyksestä. Jos potilaalla on fyysinen opioidiriippuvuus, antagonistin antaminen voi johtaa akuutteihin vieroitusoireisiin. Jos mahdollista, antagonistien käyttöä tulee välttää tällaisilla potilailla. Jos niiden käyttö kuitenkin on välttämätöntä vaikean hengityslaman vuoksi, suurta varovaisuutta on noudatettava ja antagonistianoksen tulee olla pieni epäiltäessä metadonimyrkytystä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Metadoni on morfiinin kanssa samaan ryhmään kuuluva opioidikipulääke. Aine on aivojen, luuytimen ja hermoston opioidireseptoreiden agonisti ja sillä on suuri affiniteetti μ -reseptoreihin sekä kohtalainen affiniteetti σ - ja κ -reseptoreihin. Metadonin vaikutus on samankaltainen kuin morfiinin, mutta se on vähemmän sedatiivinen. Metadonin käyttö voi vähentää tai poistaa toisten opioidien vaikutusta. Huolellisesti sovitettuna annoksena metadonia voidaan antaa suun kautta niin että se ei aiheuta euforiaa tai muita tuntemuksia 24–32 tunnin aikana. Tämän jälkeen vieroitusoireet alkavat vähitellen voimistua, ellei anneta seuraavaa annosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Metadoni imeytyy suun kautta otettuna 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 yksilölliset erot ovat hyvin suuria. Metadoni sitoutuu lähinnä alfa-1-glykoproteiinihappoon, mutta myös albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin. Plasma: suhde kokovereen on noin 1:3. Metadoni jakautuu kudoksiin, ja maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa sen pitoisuus on suurempi kuin veressä.

Biotransformaatio: Metabolia tapahtuu lähinnä CYP3A4-entsyymin katalysoimana, vähemmän myös CYP2D6- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä. Pääasiallinen metaboliatioti 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. Lisäksi tapahtuu hydroksylaatiota metanoliksi ja edelleen N-demetylaatiota normetadoliksi. Myös muita metaboliareaktioita tapahtuu, ja tunnetaan ainakin kahdeksan muuta metaboliittia.

Eliminaatio: Eliminaation puoliintumisaika: kerta-annos: 10–25 tuntia. Toistuva anto: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 % annoksesta eliminoituu 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 suurempi metadonihoidon saavilla potilailla kuin tavallisessa yliannostuksessa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan riippuu pH:sta ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta poistuu

ulosteeseen, mutta tämä osuus yleensä pienenee annoksen suureudessa. Noin 75 % kokonaiseliminaatiosta on konjugoimatonta.

Erityisryhmät

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

Suurentuneen 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 murmeleilla, hamstereilla ja hiirillä kongenitaalisia vaurioita, joista useimmin raportoituja olivat eksenkefalia ja keskushermostovauriot. Servikaalisen alueen selkärankahalkiota havaittiin joskus hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumishäiriöitä havaittiin kanan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin myös poikasluvun vähentymistä, ja poikasissa havaittiin lisääntyneitä kuolleisuutta, kasvun taantumista, neurologisia käyttäytymismuutoksia sekä aivojen painon laskua. Hiirillä havaittiin varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä samoin kuin sikiöiden määrän alenemista kussakin pentueessa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Glukoosimonohydraatti
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Vadelma-aromi
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Muovipullo, jossa on lapsiturvallinen polyeteenikorkki.
Yksi pullo sisältää 50 ml liuosta. Yhden pullon tai 7 pullon pakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Suomessa yli 150 mg sisältävät pullot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisten käsiteltäviksi.
(160, 170, 180, 190 ja 200 mg:n kerta-annokset).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nordic Drugs AB
Box 300 35
SE-200 61 Limhamn
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 32351, 15 mg: 32352, 20 mg: 32353, 25 mg: 32354, 30 mg: 32355, 35 mg: 32356, 40 mg: 32357, 45 mg: 32358, 50 mg: 32359, 55 mg: 32360, 60 mg: 32361, 70 mg: 32362, 80 mg: 32363, 90 mg: 32364, 100 mg: 32365, 110 mg: 32366, 120 mg: 32367, 130 mg: 32368, 140 mg: 32369, 150 mg: 32370, 160 mg: 32371, 170 mg: 32372, 180 mg: 32373, 190 mg: 32374, 200 mg: 32375

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.9.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon Nordic Drugs 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 mg oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (50 ml oral lösning) innehåller 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 eller 200 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: Sackaros (11 g/dos), glukos, metylparahydroxibensoat (E 218).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.

Osmolalitet: ca 920 mOsm/kg.

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

Dosering

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

Dosen måste anpassas för varje enskild patient.

Vanlig initialdos är 10–30 mg. För patienter med hög opioidtolerans 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. 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. För patienter som samtidigt behandlas med CYP3A4-inducerare, kan högre doser behövas (t ex HIV-patienter). Eftersom den inducerande effekten kan

variera mycket mellan individer, ska doser över 150 mg endast administreras med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienten ska 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) ska dosen reduceras gradvis när metadonbehandlingen inleds. Om metadonbehandlingen avbryts och ett byte till sublinguallt buprenorfin planeras (speciellt i kombination med naloxon) ska metadondosen reduceras till 30 mg/dygn initialt för att undvika utsättningsymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Försiktighet måste iaktas efter administrering till gamla eller sjuka patienter. Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

Pediatrik population

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

Nedsatt leverfunktion

Kronisk virushepatit är vanlig hos sprutnarkomaner. Försiktighet rekommenderas om metadon måste användas till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med levercirros har en fördröjd metabolisering och första-passage-effekten är reducerad. Detta kan leda till högre plasmanivåer av metadon. Metadon 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.

Administreringssätt

Endast för oral administrering. Läkemedlet får ej injiceras.

4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut obstruktiv luftvägssjukdom.

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

Kontraindicerat till barn.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Metadon Nordic Drugs kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmissbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). För patienter med tecken och 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 potentiella effekt och biverkningar hos metadon och bör undvikas.

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

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

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion ska metadon användas med försiktighet. Metaboliseringen av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion och dosjustering kan erfordras (se avsnitt 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreoos, 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), uretra striktur eller prostatahypertrofi (läkemedlet kan framkalla urinretention) (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Hypoglykemi

Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon. Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9)

Stor försiktighet måste 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 njur- eller gallsten kan det vara nödvändigt att i förebyggande syfte ge atropin eller annat spasmolytikum.

Äldre patienter och patienter med hjärt-kärlsjukdom löper förhöjd risk att drabbas av hypotoni och synkope.

Läkemedlet innehåller 11 g sackaros per dos och 2,5 glukos per dos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Bör även beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

Metadon Nordic Drugs innehåller metylparahydroxibensoat som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Pediatrik population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

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

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

Följderna av enzyminduktion är mer markerade om induceraren ges efter det att behandlingen med metadon har inletts. Abstinenssymtom har rapporterats som en följd av sådana interaktioner och det

kan därför vara nödvändigt att öka metadondosen. Om behandlingen med en CYP3A4-inducerare avbryts bör metadondosen reduceras.

CYP3A4-hämmare: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Hämmning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex cannabinoider inklusive cannabidiol, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, telitromycin och grapefruktjuice) kan leda till ökade 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 nukleosidanalogue) 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 hämmning 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 (en CYP3A4-inducerare) och metadon 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 symptom på andningsdepression. Dosjusteringarna måste därför göras med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

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

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

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 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).

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade data från användning av metadon under graviditet hos människa visar ingen förhöjd risk för medfödda missbildningar. Utsättningssymtom/andningsdepression kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som fått kronisk behandling med metadon under graviditeten. En QT-prolongerande effekt efter maternell metadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). I allmänhet rekommenderas att man inte avgiftar patienten, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan, utan ger underhållsbehandling med metadon. Användning av metadon omedelbart före och under förlossningen rekommenderas ej på grund av risken för neonatal andningsdepression.

Amning

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk. Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av metadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till om kvinnan står på en stabil underhållsdos av metadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör metadondosen vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sedering och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden metadon som utsöndras i bröstmjölk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna tills patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän patienten är stabil och inte uppvisat några tecken på missbruk de senaste 6 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 desamma som för andra opioider. Vanligast är illamående och kräkningar som ses hos cirka 20 % av de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är otillräcklig.

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

De biverkningar som listas nedan ses oftare hos icke opioidtoleranta personer.

Organsystem-klass enligt MedDRA	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 - < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition		vätskeretention	anorexi		hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiska störningar		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsatt libido		beroende
Centrala och perifera nervsystemet		sedering	huvudvärk, synkope		
Ögon		dimsyn, mios			
Öron och balansorgan		vertigo			
Hjärtat				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängd QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, särskilt vid höga doser	
Blodkärl			ansiktsrodnad, hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			lungödem, andningsdepression		centralt sömnapné-syndrom
Magtarmkanalen	illamående,	förstoppning	muntorrhet, glossit		

Organsystem- klass enligt MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	kräkningar				
Lever och gallvägar			gallvägsdyskinesi		
Hud och subkutan vävnad		övergående hudutslag, svettning	pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria		
Njurar och urinvägar			urinretention och antidiuretisk effekt		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			nedsatt potens och amenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället		trötthet	ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem		
Undersökningar		viktökning			

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Allvarig 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, särskilt vid intravenös administrering. Hypoglykemi har rapporterats. 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 för den mest använda antagonisten, naloxon, endast 1–3 timmar, måste antagonistbehandlingen vid behov upprepas. Antagonister får inte ges såvida inte tecken på andningssvikt eller medvetslöshet föreligger. Om patienten är fysiskt beroende av narkotika kan administrering av en antagonist leda till akuta abstinenssymtom. Om möjligt bör användning av antagonister undvikas till sådana patienter, men om det ändå visar sig nödvändigt att administrera antagonister på grund av svår andningsdepression, måste man iakttä stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid opioidberoende.

ATC-kod: N07BC02.

Metadon är ett narkotiskt analgetikum som tillhör samma grupp som morfin. Substansen har en agonisteffekt på opiatreceptorerna i hjärna, benmärg och nervsystem, med hög affinitet för μ -receptorer samt viss affinitet för σ - och κ -receptorer. Metadon verkar på ett liknande sätt som morfin, men har mindre sederande effekt. Användning av metadon kan reducera eller eliminera effekterna av andra opiater. Metadon kan i en noga titrerad dos ges oralt utan att ge någon eufori utan endast ett tillstånd av "normalitet" under 24–32 timmar, följt av tilltagande utsättningsymtom såvida inte en ny dos tillförs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution: Distributionsvolym; 5 l/kg. Proteinbindning; upp till 90 %, men med stora individuella variationer. Metadon binds huvudsakligen till surt alfa1-glykoprotein, men även till albumin och andra plasma- och vävnadsproteiner. Plasma; helblodskvoten är cirka 1:3. Metadon distribueras i vävnaderna, med högre koncentrationer i lever, lungor och njurar än i blodet.

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

Eliminering: Elimineringshalveringstid: 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. Elimineringen av omodifierat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med ökande aciditet hos urinen. Cirka 30 % av dosen elimineras i faeces, men

denna andel minskar normalt vid högre doser. Cirka 75 % av den eliminerade substansen är i okonjugerad form.

Särskilda patientgrupper

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan män och kvinnor. Eliminationen av metadon är nedsatt endast i ringa grad hos äldre (>65 år).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metadon i höga doser orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, varvid de flesta rapporterna gällde exencefali och defekter i centrala nervsystemet. Rachischisis i cervikalregionen sågs ibland hos möss. Utebliven slutning av neuralröret påträffades hos kycklingembryon. Metadon var ej teratogent på råttor och kaniner. Vidare sågs ett reducerat antal ungar hos råttor och förhöjd mortalitet, tillväxthämning, neurologiska beteendeffekter 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

Sackaros
Glukosmonohydrat
Metylparahydroxibensoat (E 218)
Hallonarom
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastflaska av polyeten med barnskyddad kapsyl av polyeten.
Flaskan innehåller 50 ml lösning. Enskilda flaskor eller förpackning om 7 flaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

I Finland ska flaskor innehållande doser över 150 mg endast hanteras av sjukvårdspersonal. (160, 170, 180, 190, 200 mg endos).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 32351, 15 mg: 32352, 20 mg: 32353, 25 mg: 32354, 30 mg: 32355, 35 mg: 32356, 40 mg: 32357, 45 mg: 32358, 50 mg: 32359, 55 mg: 32360, 60 mg: 32361, 70 mg: 32362, 80 mg: 32363, 90 mg: 32364, 100 mg: 32365, 110 mg: 32366, 120 mg: 32367, 130 mg: 32368, 140 mg: 32369, 150 mg: 32370, 160 mg: 32371, 170 mg: 32372, 180 mg: 32373, 190 mg: 32374, 200 mg: 32375

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.9.2014
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2023