

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon Abcur 5 mg tabletit  
Metadon Abcur 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg: 1 tabletti sisältää 5 mg metadonihydrokloridia.  
10 mg: 1 tabletti sisältää 10 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

5 mg: 1 tabletti sisältää 79 mg laktoosimonohydraattia.  
10 mg: 1 tabletti sisältää 158 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit

5 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on koverrus ja jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M5, tabletin koko 7 x 2,5 mm.

10 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M10, tabletin koko 9 x 3,1 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvaisten potilaiden ylläpitohoito samanaikaisesti lääkkeellisen ja psykologisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen kanssa. Vaikea krooninen kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa ainoastaan opioidianalgeettien avulla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Kiputilat:

Annos säädetään ja arvioidaan potilaan vasteen mukaan.

Seuraavat annossuositukset ovat vain ehdotuksia Metadon Abcur -hoidon aloittamiseen ja annostus on sovitettava yksilöllisen kivunlievitystarpeen mukaan. Jos halutaan saavuttaa täysi analgeettinen vaikutus nopeammin, Metadon Abcur -valmisteen annosväliä voi tihentää hoitoa aloitettaessa.

*Annos aiemmin opioideja käyttämättömälle potilaalle:*

Annottaessa metadonia suun kautta potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet opioideja, tavanomainen aloitusannos on 5 mg 1–3 kertaa vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos titrataan hitaasti tehon

saavuttamiseksi. Titrausta jatketaan usean viikon ajan. Aloitusannos arvioidaan huolellisesti ennen kuin annosta ryhdytään suurentamaan.

Koska hyvin vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski on annosriippuvaista, metadonin annos ei yleensä saa olla suurempi kuin 100 mg/vrk. Vain metadonihoidon erikoistuneet lääkärit saavat määrätä suurempia annoksia.

Tiheämpi annostelu voi olla tarpeen metadonihoidon aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä yliannostusta metadonin pitkästä eliminaation puoliintumisajasta johtuen.

Vakavien haittavaikutusten riski kasvaa toistuvassa käytössä erityisesti opioideja aiemmin käyttämättömillä potilailla.

#### *Annostus opioideja aiemmin käyttäneille:*

Aloitusannos: 5–20 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos titrataan hitaasti 5 mg kerrallaan enimmäisannokseen 100 mg/vrk. Tarvittaessa 5 mg:n tai 10 mg:n tabletit voidaan korvata Metadon Abcur 20 mg:n tai 40 mg:n tableteilla tai käyttää niiden yhdistelmää.

Koska hyvin vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski on annosriippuvaista, metadonin annos ei yleensä saa olla suurempi kuin 100 mg/vrk. Vain metadonihoidon erikoistuneet lääkärit saavat määrätä suurempia annoksia.

Tiheämpi annostelu voi olla tarpeen metadonihoidon aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä yliannostusta metadonin pitkästä eliminaation puoliintumisajasta johtuen.

#### *Iäkkäät*

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille ja hoito on aloitettava pienemmillä annoksilla.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Muut sairaudet*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava, jos Metadon Abcur -valmistetta käytetään potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosipotilailla metabolia hidastuu ja ensikierron vaikutus vähenee, mikä saattaa johtaa suurempiin metadonin pitoisuuksiin plasmassa. Metadon Abcur -valmistetta on annettava suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava, jos metadonia käytetään potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annosväliä pidennetään vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on 10–50 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

#### Opioidiriippuvuuden ylläpito:

Tavanomainen aloitusannos on 10–30 mg. Potilaille, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan 10 mg kerrallaan kolmen viikon aikana, tavallisesti 70–80 mg:aan. Suositellun neljä viikkoa kestävästä stabiloitajakson jälkeen annosta säädetään, kunnes potilaalla ei enää ole päihtymisen tarvetta, kliinisiä merkkejä psykomotorisista vaikutuksista eikä vieroitusoireita. Tavanomainen metadonin vuorokausiannos on 60–120 mg, mutta jotkut saattavat tarvita tätäkin suurempia annoksia. Annos

määritetään kliinisen arvioinnin ja seerumipitoisuuksien perusteella. Suositeltu seerumin vakaan tilan pitoisuus 24 tunnin kohdalla on 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Kliininen tutkimus on ensiarvoisen tärkeää. Metadonia annetaan tavallisesti kerran vuorokaudessa. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy kumuloitumisen ja yliannostuksen vaara. 150 mg/vrk ylittävät annokset ovat hyvin epätavallisia ja niitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, koska QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien takykardian (torsade de pointes) ja sydämenpysähdyksen vaara voi kasvaa.

Potilasta on tarkkailtava jonkin aikaa aina annoksen nostamisen jälkeen ei-toivottujen reaktioiden havaitsemiseksi. Potilaan seerumin metadonipitoisuus kohoaa kahden tunnin ajan, ja on tärkeää että yliannostus tai muu vakava tai epämiellyttävä reaktio huomataan.

Joillekin potilaille kehittyy autoinduktio, jolloin metabolia kiihtyy. Näissä tapauksissa annosta on nostettava kerran tai useammin, jotta optimaalinen teho säilyisi.

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonistilla/antagonistilla (esim. buprenorfiinilla), annosta pitää pienentää vähitellen metadonihoidon alkaessa. Jos metadonihoido keskeytetään ja suunnitellaan siirtymistä kielenalaiseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa), metadoniannosta on pienennettävä aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

#### *Iäkkäät*

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Muut sairaudet*

Metadonin aloitusannos on pienempi potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, mykseydeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus, tai eturauhasen liikakasvu.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Krooninen virushepatiitti on yleistä huumeriippuvaisilla. Varovaisuutta on noudatettava, jos Metadon Abcur -valmistetta käytetään potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosipotilaila metabolia hidastuu ja ensikierron vaikutus vähenee, mikä saattaa johtaa suurempiin metadonin pitoisuuksiin plasmassa. Metadon Abcur -valmistetta on annettava suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava, jos metadonia käytetään potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annosväliä pidennetään vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on 10–50 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

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

Hoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä asteittain. Aluksi annosta voi pienentää suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa (20 mg:n vuorokausiannoksesta alaspäin) sitä on pienennettävä hitaasti.

#### Antotapa

Tämä valmiste on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi, eikä sitä saa injektoida.

#### Hoitotavoitteet ja hoidon lopettaminen

Ennen Metadon Abcur-hoidon aloittamista potilaan kanssa on sovittava kivun hoitoa koskevien suositusten mukaisesta hoitostrategiasta, hoidon kesto ja hoitotavoitteet mukaan lukien. Hoidon aikana lääkärin on

pidettävä tiiviisti yhteyttä potilaaseen, jotta hoidon jatkamisen tarve voidaan arvioida, hoidon lopettamista harkita ja annosta muuttaa tarpeen mukaan. Kun potilas ei enää tarvitse metadonihoitoa, annosta voi olla syytä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Jos kipua ei saada riittävästi hallintaan, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus on pidettävä mielessä (ks. kohta 4.4).

Katso lisätietoja metadonihoitoa koskevista kansallisista ohjeista.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hengityslama.

Akuutti ahtauttava hengitystiesairaus

Samanaikainen käyttö MAO:n estäjien kanssa tai kahden viikon sisällä MAO:n estäjähoidon päättymisestä.

Vasta-aiheinen lapsille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metadonihoidon aikana ja erityisesti suurten annosten (> 100 mg/vuorokausi) yhteydessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Metadonia annetaan varoen potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, esim. jos:

- heillä on aiemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä
- heillä on pitkälle edennyt sydänsairaus
- he saavat samanaikaista hoitoa QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä
- he saavat samanaikaista hoitoa CYP3A4:n estäjillä
- heillä on iskeeminen sydänsairaus ja maksasairaus
- heillä on elektrolyyttipoikkeamia (hypokalemia tai hypomagnesemia).

EKG on otettava kaikilta potilailta ennen analgeettisen hoidon aloittamista ja kun vakaa tila (steady state) saavutetaan, jos potilaalla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, sekä iäkkäiltä, kun metadoniannos ylittää 50 mg/vrk. Lisäksi EKG on otettava kaikilta potilailta ennen hoidon aloittamista ja kun vakaa tila saavutetaan ennen annoksen nostamista tasolle, joka ylittää 100 mg/vrk.

#### *Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)*

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

Potilaiden huolellinen seuranta on suositeltavaa etenkin opioidiylläpitohoitoa aloitettaessa ja hoidon alkuvaiheessa, koska potilaille voi kehittyä lääkeriippuvuuden ja/tai väärinkäytön merkkejä. Säännöllisiä seurantakäyntejä on harkittava hoidon alkuvaiheessa hyvän hoitomyöntyvyyden varmistamiseksi ja mahdollisen lääkeriippuvuuden/väärinkäytön arvioimiseksi riskipotilailla.

Metadonin käytön erityisvarotoimet ovat samat kuin opioideilla yleensäkin.

Kivun hoidossa Metadon Abcur-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (OUD). Suurempi annos ja opioidihoitoon pidempi kesto voivat suurentaa opioidien käyttöhäiriön kehittymisriskiä. Potilaan kanssa on sovittava hoitotavoitteista ja hoidon lopettamissuunnitelmasta ennen Metadon Abcur-hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä ennen hoitoa ja hoidon aikana. Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia merkkejä havaitaan.

Metadon Abcur-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 päihdehävähäisen käyttäytymisen (esim. ennenäikaisten 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.

Akuutti astma-kohtaus, vaikea-asteinen keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, alentunut hengitysfunktio, hypoksia tai hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita; jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

Muiden opiaattien, alkoholin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja muiden voimakkaiden sedatiivisten ja psykoaktiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää, sillä ne saattavat tehostaa metadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Metadon Abcur -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Metadon Abcur -valmistettä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Samanaikaista hoitoa huumeantagonisteilla tai agonisti-/antagonistiyhdistelmillä pitää välttää (yliannostuksen hoitoa lukuun ottamatta), sillä tämä saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Annoksen nostovaiheen alussa potilasta on seurattava annon jälkeen mahdollisten tavallisuudesta poikkeavien tai haitallisten reaktioiden kirjaamiseksi. Potilaan seerumin metadonipitoisuudet ovat koholla jopa kahden tunnin ajan, ja on tärkeää, että mahdolliset yliannostusreaktiot tai muut vaaralliset ja vakavat reaktiot havaitaan.

Metadonia on käytettävä varoen maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa. Metadonin metabolia hidastuu maksan vajaatoiminnassa, ja annoksen muutos saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Metadonihoito aloitetaan pienemmällä annoksella potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema (metadoni voi lisätä hengityslaman ja pitkittyneen keskushermostolaman riskiä), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten riski) tai maksan vajaatoiminta (opioidit metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (metadoni voi hidastaa hengitystahtia ja lisätä hengitystievastusta), virtsaputken ahtauma tai eturauhasen liikakasvu (metadoni voi aiheuttaa virtsaretentiota) (ks. kohta 4.2).

#### Lisämunuaisten vajaatoiminta

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

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava tapauksissa, joissa potilaalla mahdollisesti on kallovarma tai tilanteissa, joissa kallonsisäinen paine on koholla. Metadonia ei saa käyttää potilailla, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Potilaille, joilla on munuais- tai sappikiviä, saattaa olla tarpeen antaa atropiinia tai muuta spasmolyttistä lääkeainetta ennaltaehkäisevästi.

Iäkkäillä sekä sydän- ja verisuonisairauksista kärsivillä potilailla on suurentunut hypotension ja synkopen riski.

#### 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 seuranta suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Pediatriset potilaat

Koska lapset ovat herkempiä kuin aikuiset, myrkytys on mahdollista hyvin pienilläkin annoksilla. Lasten tahattoman metadonin ottamisen välttämiseksi tapauksissa, joissa lääke viedään kotiin, metadoni pitää säilyttää turvallisessa paikassa, poissa lasten ulottuvilta.

### **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 sen tähden suurentaa metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua voimistuneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

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

Entsyymi-induktion seuraukset korostuvat, jos induktori annetaan metadonihoidon jo alettua. Vieroitusoireita on raportoitu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena ja metadoniannoksen nostaminen voi sen vuoksi olla tarpeen. Jos hoito CYP3A4:n induktorilla keskeytetään, metadoniannosta on pienennettävä.

*CYP3A4-entsyymin estäjät:* Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n eston vaikutuksesta metadonin puhdistuma pienenee. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien anto (esim. kannabinoidit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetiidiini, nefatsodoni ja telitromysiini) saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Yhteiskäytössä fluvoksamiinin kanssa on osoitettu 40–100 % suureneminen metadonin seerumipitoisuuksien ja annoksen välisessä suhteessa. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonin ylläpitoisuuksissa oleville potilaille, on oltava tietoinen yliannostusriskistä.

Fluoksetiini nostaa R-metadonin pitoisuuksia CYP2D6:n eston johdosta.

*Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet:* Metadoni on heikko emäs. Virtsaa hapattavat aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat lisätä metadonin munuaispuhdistumaa. On suositeltavaa, että metadonihoidoa saavat potilaat välttävät ammoniumkloridia sisältäviä tuotteita.

*Samanaikainen HIV-infektion hoito:* Jotkut proteaasineistäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät pienentävän metadonin pitoisuutta seerumissa. Kun ritonaviiria on annettu monoterapiana, metadonin altistuksen (AUC) on osoitettu puolittuvan. Metadonin käytön yhteydessä tsidovudiinin (eräs nukleosidianalogi) pitoisuudet plasmassa kohoavat sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä on havaittavissa selvemmin tsidovudiinin oraalisen käytön kuin laskimonsisäisen käytön jälkeen. Tämä havainto johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estosta ja täten tsidovudiinin eliminaation vähentymisestä. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti metadonihoidon aikana tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Tsidovudiinin annosta saattaa tämän johdosta olla tarpeen pienentää.

*Didanosiiini ja stavudiini:* Metadoni hidastaa stavudiinin ja didanosiiinin imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiiinin biologisen hyötyosuuden pienenemiseen.

CYP2D6:n substraatti desipramiinin pitoisuudet plasmassa saattavat kaksinkertaistua metadonin vaikutuksesta. CYP2D6:n esto saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen tämän entsyymin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien suurenemiseen. Näihin valmisteihin luetaan trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiinityypiset psykoosilääkkeet (esim. perfenatsiini and tioridatsiini), risperidoni, atomoksetiini, tietyt luokkaan 1C kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) ja metoprololi. Tamoksifeeni on aihiolääke, joka tarvitsee CYP2D6:ta metaboloituaakseen aktiiviseen muotoon. Tamoksifeenin aktiivinen metaboliitti, endoksifeeni, muodostuu CYP2D6:n välityksellä ja lisää merkittävästi tamoksifeenin vaikutusta. CYP2D6:n esto metadonilla saattaa johtaa endoksifeenin plasmapitoisuuksien pienenemiseen.

*Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

*Opioidiantagonistit:* Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät metadonin vaikutuksia ja aiheuttavat vieroitusoireita.

*Keskushermostoa lamaavat aineet:* Keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat aiheuttaa hengityslaman lisääntymistä, hypotensiota, syvän sedaation tai kooman. Tämän vuoksi jommankumman tai kummankin lääkkeen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Metadonihoidossa hitaasti eliminoituvalle metadonille kehittyä vähitellen toleranssi, ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annoslisäykset on siksi tehtävä varoen ja annosta lisättävä asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

*Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet:*

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

*Peristaltiikkaa estävät lääkeaineet:* Metadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkeaineiden (loperamidin ja difenoksylaatin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidianalgeettien ja antimuskariinisten aineiden yhteiskäytöstä voi olla seurauksena vaikea ummetus tai suolilama, etenkin pitkäaikaisessa käytössä.

*QT-ajan pidentyminen:* Metadonia ei saa antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka mahdollisesti pidentävät QT-aikaa. Tällaisia ovat rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fenotiatsiinit), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertraliini) ja antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini).

*MAO:n estäjät:* Metadonin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa keskushermoston laman syvenemiseen, vaikeaan hypotoniaan ja/tai hengityspysähdykseen. Metadonia ei saa käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO:n estäjähoidon päättymisestä (ks. kohta 4.3).

Opioidianalgeetit hidastavat mahan tyhjentymistä ja tekevät koetuloksia pätemättömiksi. Teknetium[<sup>99m</sup>Tc]-disofeniinin kulkeutuminen ohutsuoleen saattaa estyä ja plasman amylaasin ja lipaasin aktiivisuudet saattavat lisääntyä, koska opioidianalgeetit voivat supistaa Oddin sulkijalihasta ja siten kohottaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantamista ja muistuttavat sapsenjohtimen tukkeumaa. Tämä saattaa vaikuttaa em. entsyymien diagnostiseen määrittämisen jopa 24 tunnin ajan lääkkeen antamisesta. Aivoselkäydinnesteen (CSF) paine saattaa kohota, mikä johtuu hengityslaman indusoimasta hiilidioksidin retentiosta.

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

*Kannabidioli:* Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

#### Serotonergiset lääkkeaineet:

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus: Rajalliset tiedot metadonin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen. Vieroitusoireita/hengitys lamaa saattaa esiintyä vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet jatkuvaa metadonihoitoa raskauden aikana. Raskaudenaikaisesta metadonille altistumisesta johtuva QT-aikaa pidentävää vaikutusta ei voida sulkea pois, joten 12-kytkentäinen EKG otettava, jos vastasyntyneellä ilmenee bradykardiaa, takykardiaa tai epäsäännöllistä sydämensykeä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilasta ei yleensä vieroiteta, erityisesti 20. raskausviikon jälkeen, vaan metadonin ylläpitohoitoa suositellaan. Metadonin käyttöä juuri ennen synnytystä tai heti sen jälkeen ei suositella vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi.

#### Imetys

Metadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla metadonihoitona vakaa ylläpitoannos ja käyttäkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, metadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehoitettava imettävää äitiä tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta, ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvän metadonin määrä ei riitä täysin estämään vieroitusoireita rintaruokituilla vauvoilla, se saattaa lieventää vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän vaikeusastetta. Jos imetys on lopetettava, se on tehtävä vähitellen, koska äkillinen lopettaminen saattaa lisätä lapsen vieroitusoireita.

Hedelmällisyys: Eläinkokeissa metadoni aiheutti naarasrotilla ovulaation estymisen ja vähensi annosriippuvaisesti uroshamstereiden seksuaalista aktiivisuutta. Pitkäaikaisesti metadonia käyttävillä miehillä on raportoitu impotenssia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Metadoni vaikuttaa psykomotorisiin toimintoihin, kunnes potilaan hoito on stabiloitu sopivalle tasolle. Potilas ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin hänen tilansa on vakaa eikä huumeiden käytöstä ole merkkejä viimeiseen kuuteen kuukauteen. Ajankohta, jona potilas on valmis ajamaan ja käyttämään koneita



vaihtelee yksilöllisesti, ja päätöksen tästä tekee lääkäri. Lisäksi metadonihoidon koskevia kansallisia ohjeita on noudatettava.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Metadonihoidon haittavaikutukset ovat samat kuin muiden opioidihoitojen yhteydessä yleensäkin. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, jota havaitaan noin 20 %:lla potilaista.

Vakavin metadonin haittavaikutus on hengityslama. Sitä voi esiintyä stabilointivaiheen aikana. Hengityskatkoksia, shokkeja ja sydämenpysähdyksiä on esiintynyt.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan luokittelun mukaisesti: 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					Palautuvaa trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioideja saaneilla potilailla.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	ruokahaluttomuus		hypokalemia, hypomagnesemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt		euforia, aistiharhat	huonovointisuus (dysforia), kiihtyneisyys, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido		riippuvuus, mielialan vaihtelut
Hermosto		sedaatio	päänsärky, synkopee		
Silmät		näön hämärtyminen, mustuaisten supistuminen			
Kuulo ja tasapainoelin		huimaus			
Sydän				bradykardia, sydämentykytykys. Metadonihoidon yhteydessä	sydämenpysähdys, kammioarytmia, kammiovärinä, kammiotakykardia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
				on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes), erityisesti suurilla annoksilla.	
<b>Verisuonisto</b>			kasvojen punoitus, hypotensio		posturaalinen hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			keuhkopöhö, hengityslama		sentraalinen uniapneaoireyhtymä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	pahoinvointi, oksentelu	ummetus	suun kuivuus, kielitulehdus		
<b>Maksa ja sappi</b>			sappiteiden toimintahäiriö		
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		ohimenevä ihottuma, hikoilu	kutina, nokkosihottuma, muu ihottuma ja hyvin harvoissa tapauksissa verta vuotava nokkosihottuma		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			virtsaerentio ja antidiureettinen vaikutus		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			heikentynyt potenssi ja amenorrea		
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		uupumus	alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus		äkillinen kuolema
<b>Tutkimukset</b>		painonnousu			

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

Oireet: Vakavalle metadoniyliannostukselle ovat tyypillisiä hengityslama, äärimmäinen uneliaisuus joka johtaa stuporiin tai koomaan, äärimmilleen supistuneet pupillit, lihasveltous, kylmä ja kostea iho, joskus bradykardia ja hypotensio. Vakavissa yliannostustapauksissa voi esiintyä apneaa, verenkierron kollapsi, sydänpysähdys ja kuolema sekä harvoissa tapauksissa toksista leukoencefalopatiaa. Hypoglykemiaa on raportoitu.

Hoito: Varmista hengitystiet avustamalla hengitystä tai järjestämällä mekaaninen ventilaatio. Opioidiantagonistit saattavat olla tarpeen, mutta koska metadonin vaikutusaika on pitkä (36–48 tuntia), ja yleisimmin käytetyn antagonistin, naloksonin, vaikutusaika vain 1–3 tuntia, hoito tällaisilla lyhytvaikutteisilla antagonisteilla on toistettava tarpeen mukaan. Antagonistia ei saa antaa kliinisten hengitysvajauksen merkkien puuttuessa tai jos potilas ei ole tajuton. Antagonistien antamisesta fyysisesti narkoottisesta aineesta riippuvaisille potilaille seuraa akuutteja vieroitusoireita. Antagonistien käyttöä tällaisilla potilaille on mahdollisuuksien mukaan vältettävä ja säästettävä vakaviin hengityslamatapauksiin. Annossa on noudatettava suurta varovaisuutta ja antagonistiannoksen on oltava pieni, jos metadonimyrkytystä epäillään.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Morfiininkaltaiset kipulääkkeet, ATC-koodi: N07BC02

Metadoni on narkoottinen kipulääke, joka kuuluu samaan ryhmään morfiinin kanssa. Aineella on agonistivaikutusta aivojen, luuytimen ja hermoston opioidireseptoreihin, ja se kiinnittyy hyvin  $\mu$ -reseptoreihin sekä jonkin verran  $\sigma$ - ja  $\kappa$ -reseptoreihin. Metadoni vaikuttaa morfiinin tavoin, mutta sen sedatiivinen vaikutus on vähäisempää. Metadonin käyttö voi vähentää tai poistaa muiden opioidien vaikutusta. Kun metadonia annetaan suun kautta annosta varovasti titraten, se ei aiheuta varsinaista euforiaa, vaan ”normaalin” olotilan 24–32 tunnin ajaksi. Tämän jälkeen ilmenee voimistuvia vieroitusoireita, ellei uutta annosta anneta.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Metadoni imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen, mutta läpikäy huomattavan ensikierron metabolian. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5–7 päivässä.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on 5 l/kg. Sitoutuminen proteiineihin: jopa 90 % (inaktiivisen S-enantiomeerin sitoutuminen proteiineihin on suurempaa), mutta yksilölliset vaihtelut ovat suuria. Metadoni sitoutuu pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, mutta myös albumiiniin ja muihin plasman ja kudosten proteiineihin. Plasman ja kokoveren pitoisuuden välinen suhde on noin 1:3. Metadoni jakautuu kudoksiin ja sen pitoisuudet maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa ovat suuremmat kuin veressä.

Biotransformaatio: Katalyyttinä toimii ensisijaisesti CYP3A4, mutta osaksi myös CYP2D6 ja CYP2B6, joskin vähäisemmässä määrin. Metadoni metaboloituu pääasiassa N-demetylaation kautta, jonka seurauksena syntyvät tärkeimmät metaboliitit: 2-etyliidiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EMDP), jotka molemmat ovat inaktiivisia. Hydroksylaatiota metanoliksi ja sen jälkeistä N-demetylaatiota normetadoliksi esiintyy myös jossain määrin. Muitakin metabolisia reaktioita esiintyy, ja ainakin kahdeksan muuta metaboliittia tunnetaan.

Eliminaatio: Eliminaation puoliintumisaika: kerta-annoksen jälkeen 10–25 tuntia. Toistuvien annosten jälkeen: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 % annoksesta eliminoiduu virtsaan 96 tunnin kuluessa (noin 33 % muuttumattomana, noin 43 % EDDP:nä ja noin 5–10 % EMPD:nä). EDDP:n ja muuttumattoman metadonin välinen suhde virtsassa on yleensä paljon korkeampi metadonihoidoa saavilla potilailla kuin tavanomaisissa yliannostustapauksissa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan on pH-riippuvaista ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoiduu ulosteisiin, mutta tämä prosenttiosuus on tavallisesti pienempi suuremmilla annoksilla. Noin 75 % kokonaiseliminaatiosta tapahtuu konjugoitumattomassa muodossa.

#### Erityiset potilasryhmät

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

Koska altistus suurenee munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, on heidän hoidossaan syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Suurina annoksina metadoni on aiheuttanut syntymävaurioita murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä, joista eniten raportoitiin ekstenkefaliaa ja keskushermostovaurioita. Servikaalisen alueen selkärankahalkioita havaittiin toisinaan hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumattomuutta havaittiin kananpojan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin poikasluvun vähentymistä ja poikasten kuolleisuuden kasvua, kasvun taantumista sekä neurologisia vaikutuksia käytökseen ja aivojen painon laskua. Sormien/varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä havaittiin hiirillä samoin kuin sikiöiden määrän pienentymistä kussakin pentueessa. Geenitoksisuutta selvittäneiden tutkimusten tulokset eivät olleet vakuuttavia; geenitoksisuutta ei todettu tai niissä nähtiin heikko positiivinen vaikutus. Karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla ei ole havaittu karsinogeenisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Talkki  
Povidoni (PVP K-25)  
Kolloidinen, vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 mg: 5 vuotta  
10 mg: 4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen HDPE-korkki: 25, 100, 200 tablettia.  
PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Abcur AB  
Box 1452  
251 14 Helsingborg  
Ruotsi

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

5 mg: 34849  
10 mg: 34850

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

5 mg: 23.11.2018/19.12.2022  
10 mg: 23.11.2018 /19.12.2022

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.9.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon Abcur 5 mg tabletter

Metadon Abcur 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg: 1 tablett innehåller 5 mg metadonhydroklorid.

10 mg: 1 tablett innehåller 10 mg metadonhydroklorid.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg: 1 tablett innehåller 79 mg laktosmonohydrat.

10 mg: 1 tablett innehåller 158 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

5 mg: Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, konkav med skåra på ena sidan och prägling M5 på andra sidan, tablettstorlek 7 x 2,5 mm.

10 mg: Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, med skåra på ena sidan och prägling M10 på andra sidan, tablettstorlek 9 x 3,1 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling till opioidberoende patienter parallellt med medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering. Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Smärttillstånd

Doseringen ska anpassas och utvärderas med avseende på effekt till den enskilde individen.

Nedanstående doseringsrekommendationer är endast avsedda som riktmärken när behandling med Metadon Abcur påbörjas och måste anpassas till den enskilda patientens behov av smärtlindring. För att snabbare uppnå full analgetisk effekt kan Metadon Abcur initialt doseras med kortare doseringsintervall under en begränsad tid.

##### *Dos för opioidnaiv patient:*

När oralt metadon används till patienter som inte redan har behandlats med opioider är den vanliga startdosen 5 mg 1-3 ggr/dag. Därefter sker långsam titrering till effekt. Titreringen bör pågå under flera veckor. Initialdosen bör utvärderas noggrant innan dosökning påbörjas.

Då risk för att mycket allvarliga hjärtbiverkningar är dosberoende bör daglig dos av metadon i normalfallet inte överstiga 100 mg/dag. Behandling med högre doser bör förbehållas läkare med stor erfarenhet av metadonbehandling.

Vid initiering av metadonbehandling kan mer frekvent administrering vara nödvändig för att bibehålla adekvat analgetisk effekt. Vid sådan administrering är det nödvändigt med extrem noggrannhet för utvärdering av behandlingseffekten och för att undvika överdosering, beaktande den långa halveringstiden för metadon.

Vid upprepad dosering föreligger, speciellt för opioidnaiv patient, en ökad risk för allvarliga biverkningar.

#### *Dos för ej opioidnaiv patient:*

Initialdos: 5-20 mg 2-3 ggr/dag. Därefter sker långsam titrering i steg om 5 mg till en maximal dygnsdos av 100 mg. Vid behov kan Metadon Abcur 5 mg eller 10 mg tablett ersättas av eller kombineras med Metadon Abcur tablett 20 mg eller 40 mg tablett.

Då risk för att mycket allvarliga hjärtbiverkningar är dosberoende bör daglig dos av metadon i normalfallet inte överstiga 100 mg/dag. Behandling med högre doser bör förbehållas läkare med stor erfarenhet av metadonbehandling.

Vid initiering av metadonbehandling kan mer frekvent administrering vara nödvändig för att bibehålla adekvat analgetisk effekt. Vid sådan administrering är det nödvändigt med extrem noggrannhet för utvärdering av behandlingseffekten och för att undvika överdosering, beaktande den långa halveringstiden för metadon.

#### *Äldre*

Behandling av äldre bör ske med försiktighet och med reducerad dos initialt.

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Andra tillstånd*

Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Försiktighet rekommenderas om Metadon Abcur 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 Abcur 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.

#### Underhållsbehandling vid opioidberoende

Vanlig initialdos är 10-30 mg. Hos patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 25-40 mg. Dosen ökas i steg om 10 mg under en period av 3 veckor, vanligen upp till 70-80 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på 4 veckor, justeras dosen tills patienten inte har något berusningsberoende och inte uppvisar några kliniska tecken på psykomotoriska effekter eller abstinenssymtom. Vanlig dos är 60-120 mg metadon dagligen men en del patienter kan behöva högre doser. Dosen ska bestämmas baserat på klinisk utvärdering och stöddas av uppföljning av serumnivåer. Den rekommenderade 24-timmars nivån av steady

state serum är 600-1200 nmol (200-400 ng/ml). Kliniska utvärderingen är av stor vikt. Metadon administreras normalt en gång dagligen. Vid mer frekvent administrering finns risk för ackumulering och överdosering. Doser över 150 mg/dag är väldigt ovanliga och ska undvikas så långt det är möjligt på grund av risk för QT-förlängning, torsade de pointes och fall av hjärtstillestånd.

Patienten ska observeras i samband med dosökning så att oavsiktliga reaktioner kan upptäckas. Serumnivåer hos patienten ökar under upp till 2 timmar och det är viktigt att tecken på överdosering och andra allvarliga/obehagliga reaktioner upptäcks.

Vissa patienter utvecklar auto-induktion, som leder till snabbare metabolism av läkemedlet i kroppen. I dessa fall ska dosen ökas en gång eller flera gånger för att bibehålla optimal effekt.

Om patienten har behandlats med en kombination av agonist/antagonist (t ex buprenorfin) ska dosen gradvis reduceras då metadonbehandlingen påbörjas. Om metadonbehandlingen avbryts och byte till sublingual buprenorfin planeras (speciellt i kombination med naloxon) ska metadondosen initialt reduceras till 30 mg/dag för att undvika utsättningsymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

#### *Äldre*

Försiktighet måste iaktas efter administrering till äldre patienter.

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Andra tillstånd*

Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Kronisk viral hepatit är vanlig hos missbrukare. Försiktighet rekommenderas om Metadon Abcur 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 Abcur 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 effekten inte är tillräcklig eller om patienten inte tolererar behandlingen. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandlingen måste avbrytas bör detta göras genom gradvis reduktion av dosen. Dosen kan reduceras relativt snabbt i början, men reduktionen måste vara långsam i slutfasen (från 20 mg dagligen och neråt).

#### Administreringssätt

Denna produkt är endast avsedd för oralt bruk, och får inte injiceras.

#### Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Metadon Abcur påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och vid behov justera doseringen. När en patient inte längre kräver behandling med metadon bör dosen trappas ned gradvis för att förhindra utsättningsymtom (se avsnitt 4.4). Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).



För ytterligare information, se nationella riktlinjer för metadonbehandling.

### 4.3 Kontraindikationer

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

Andningsdepression.

Akut obstruktiv luftvägssjukdom.

Samtidig 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
- ischemisk hjärtsjukdom och leversjukdom
- elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi)

EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan start av analgetisk terapi samt vid steady state om andra samtidiga riskfaktorer för QT-förlängning föreligger samt hos äldre patienter vid dosering av metadon överstigande 50 mg/dag. EKG bör även kontrolleras hos alla patienter innan start av terapi samt vid steady state innan doshöjning av metadon till överstigande 100 mg/dag.

#### *Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)*

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

Noggrann kontroll av patienter rekommenderas, särskilt vid behandlingsstart och i tidigt stadium av underhållsbehandling av opioidberoende eftersom patienter kan utveckla tecken på läkemedelsberoende och/eller läkemedelsmissbruk. Regelbundna kontroller bör övervägas i början av behandlingen för att försäkra sig om god följsamhet hos patienten och för bedömning av potentiellt läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk hos högriskpatienter.

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

Vid användning för behandling av smärta kan upprepad användning av Metadon Abcur leda till opioidbrukssyndrom (OUD). En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.

Innan behandling med Metadon Abcur påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppkommer ska patienten rådas att kontakta läkare.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Metadon Abcur 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.

Risk vid samtidig användning av metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till dåsigheit, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma vilket kan vara livshotande. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel reserveras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Metadon Abcur samtidigt med dessa sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas att informera patienter och vårdgivare att observera dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med narkotikaantagonister eller blandade agonister/antagonister bör undvikas (med undantag för behandling av överdosering) eftersom det kan framkalla utsättningsymtom 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. Metabolismen av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion, och dosjustering kan erfordras (se 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, myxödem (läkemedlet kan öka risken för andningsdepression och långvarig CNS-depression), nedsatt njurfunktion, (ökad risk för kramper), nedsatt leverfunktion (opioider metaboliseras i levern), astma eller nedsatt lungvolym (läkemedlet kan dämpa andningsreflexen och öka luftvägsmotståndet), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (läkemedlet kan framkalla urinretention) (se 4.2).

#### 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.

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.

#### Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara associerad 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 blodsöcket rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9).

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

#### 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 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, fluvoxamin, cimetidin, 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.

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

*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 50 % minskning 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.

*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, ett CYP2D6 substrat. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökad plasmakoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Dessa inkluderar vissa tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t ex perfenazin och tioridazin), risperidon, atomoxetin, vissa Typ 1c-antiarytmika (t ex propafenon och flekainid) samt metoprolol. Tamoxifen är en pro-drug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en betydelsefull aktiv metabolit, endoxifen, som bildas av CYP2D6 och som bidrar väsentligt till tamoxifens effekt. Hämning av CYP2D6 av metadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

#### *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.

#### *Sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel:*

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för dåsighet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma vilket kan vara livshotande pga. additiv CNS-hämmande effekt. Dos och behandlingstid av samtidig användning bör vara begränsad (se avsnitt 4.4).

*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 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 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.

*Gabapentinoider:* 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.

#### 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 serotoninsyndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

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

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

#### Amning

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjolk. 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 bröstmjolk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Fertilitet: I djurstudier har metadon inducerat utebliven ägglossning hos honråttor samt dosberoende hämrad sexuell aktivitet hos hanhamstrar. Fall av impotens hos män har rapporterats vid kronisk metadonanvändning.

### **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 inga missbrukssymtom har uppstått under de senaste 6 månaderna. Hur tidigt patienten kan börja köra och använda maskiner varierar i stor grad mellan individer och måste bestämmas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar 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 patienterna.

De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, som kan uppkomma i stabiliseringsfasen. Apné, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioid-patienter med kronisk hepatit
<b>Metabolism och nutrition</b>		vätskeretention	anorexia		hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsatt libido		beroende, humörsvängningar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		sedering	huvudvärk, synkope		
<b>Ögon</b>		dimsyn, mios			
<b>Öron och balansorgan</b>		vertigo			
<b>Hjärtat</b>				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängda QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt höga doser	hjärtstillestånd, ventrikelarytmi, ventrikel-flimmer, ventrikel-takykardi
<b>Blodkär</b>			ansiktsrodnad, hypotoni		postural hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			lungödem, andningsdepression		centralt sömnapné syndrom
<b>Magtarmkanalen</b>	illamående, kräkningar	förstoppning	muntorrhet, glossit		
<b>Lever och gallvägar</b>			gallvägsdyskinesi		

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		övergående hudutslag, svettning	pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria		
<b>Njurar och urinvägar</b>			urinretention och antidiuretisk effekt		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			nedsatt potens och amenorré		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet</b>		trötthet	ödem i nedre extremiteterna, asteni, ödem		plötslig död
<b>Undersökningar</b>		viktökning			

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

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

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

## 4.9 Överdoser

Symtom: Allvarlig överdosering kännetecknas av andningssvikt, extrem dåsighet som utvecklas till stupor eller koma, maximal pupillkonstriktion, slapphet hos skelettmuskulaturen, sval och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Apné, kardiovaskulär svikt, hjärtstillestånd och dödsfall samt sällsynta händelser av toxisk leukoencefalopati kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering. Hypoglykemi har rapporterats.

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 iakttä stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Morfinliknande analgetikum, 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 utsättningsymtom, såvida inte en ny dos tillförs.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution: Distributionsvolymen är 5 l/kg. Proteinbindning: upp till 90% där proteinbindningen är högre för inaktiv S-enantiomer, 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.

### 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. Genotoxicitetstudier gav oklara resultat, antingen visade studierna ingen genotoxisk potential eller en svag positiv effekt. Karcinogenitetsstudier på möss och råttor har inte påvisat någon karcinogen potential.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER



## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Talk  
Povidon (PVP K-25)  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 mg: 5 år.  
10 mg: 4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk med barnskyddande HDPE-lock: 25, 100, 200 tabletter.  
PVC-PVDC/ALU blister: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Abcur AB  
Box 1452  
251 14 Helsingborg  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 34849  
10 mg: 34850

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

5 mg: 23.11.2018/19.12.2022  
10 mg: 23.11.2018/19.12.2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.9.2023