

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon Abcur 20 mg tabletit

Metadon Abcur 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg: 1 tabletti sisältää 20 mg metadonihydrokloridia.

40 mg: 1 tabletti sisältää 40 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

20 mg: 1 tabletti sisältää 90 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg: 1 tabletti sisältää 180 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit

20 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on koverrus ja jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M20, tabletin koko 7 x 3,2 mm.

40 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kuusikulmainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M40, tabletin koko 9,5 x 3,2 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea krooninen kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa ainoastaan opioidianalgeettien avulla.

4.2 Annostus ja antotapa

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:

Annettaessa 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 metadonihoidoa aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä yliannostusta metadonin pitkää 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 20 mg:n tai 40 mg:n tabletit voidaan korvata Metadon Abcur 5 mg:n tai 10 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 metadonihoidoa aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä yliannostusta metadonin pitkää 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.

Antotapa

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

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.

Riippuvuus/väärinkäyttö

Potilaiden huolellinen seuranta on suositeltavaa etenkin hoitoa 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. Potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt lääkkeiden väärinkäyttöä, on käytettävä pienempiä aloitusannoksia. Heitä on myös seurattava säännöllisesti hyvän hoitomyöntyvyyden varmistamiseksi ennen annoksen suurentamista.

Metadonin käytön erityisvarotoimet ovat samat kuin opioideilla yleensäkin.

Akuutti astmakohtaus, 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 -valmistetta 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). Metadonihoido 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 kallovarmaa 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.

Ikäikäillä 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 laktaasinpuutos 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 hoitajakson 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-entsyymien 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, itakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetidiini, nefatsodoni ja telitromysiini) saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Yhteiskäytössä fluvoksamiinin kanssa on osoitettu 40–100 % suureneminen metadonin seerumpitoisuuksien ja annoksen välisessä suhteessa. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonin ylläpito-hoidossa 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 metadonihoitoa saavat potilaat välttävät ammoniumkloridia sisältäviä tuotteita.

Samanaikainen HIV-infektion hoito: Jotkut proteaasinestäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät pienenetävän 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.

Didanosiini ja stavudiini: Metadoni hidastaa stavudiinin ja didanosiinien imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiinien biologisen hyötyosuuden pienenemiseen.

CYP2D6:n substraatti desipramiinin pitoisuudet plasmassa saattavat kaksinkertaistua metadonin vaikutuksesta. CYP2D6:n esto saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen tämän entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien suurenemisen. Näihin valmisteisiin 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 aiholiolääke, 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. Metadonihoitossa hitaasti eliminoituvalle metadonille kehittyy vähitellen toleranssi, ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annoslisäykset on siksi tehtävä varoen ja annosta lisättävä asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

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 lääkkeineet: Metadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkkeaineiden (loperamidin ja difenoksyylaatin) 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, flekainiidi), 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[99mTc]-disofeniinin kulkeutuminen ohutsuoleen saattaa estyä ja plasman amylaasin ja lipaasin aktiivisuudet saattavat lisääntyä, koska opioidianalgeetit voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja siten kohottaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantamista ja muistuttavat sapenjohtimen 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.

Serotonergiset lääkkeineet:

Serotonergista oireyhtymää voi esiintyä, jos metadonia käytetään samanaikaisesti petidiinin, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien tai sertoniinitasoon vaikuttavien lääkkeaineiden, kuten sertoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), sertoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA), kanssa. Sertoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, 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 / hengityslamaa 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). 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 käyttääkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, metadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehotettava 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 koneidenkäyttökykyyn

Metadoni vaikuttaa psykomotorisiin toimintoihin, kunnes potilaan hoito on stabiloitu sopivalle tasolle. Potilas ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin hänen tilansa on vakaa.

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
Psykkiset häiriöt		euforia, aistiharhat	huonovointisuus (dysforia), kiihtyneisyys, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido		riippuvuus, mielialan vaihtelut
Hermosto		sedaatio	päänsärky, synkopee		
Silmät		näön hämärtyminen, mustuaisten supistuminen			
Kuulo ja		huimaus			

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet: Vakavalle metadoniyliannostukselle ovat tyypillisiä hengityslama, äärimmäinen uneliaisuus joka johtaa stuporiin tai koomaan, äärimmilleen supistuneet pupillit, lihasvelttous, kylmä ja kostea iho, joskus bradykardia ja hypotensio. Vakavissa yliannostustapauksissa voi esiintyä apneaa, verenkierron kollapsi, sydänpysähdys ja kuolema. 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 μ -reseptoreihin sekä jonkin verran σ - ja κ -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 titratena, 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-difenyyli-pyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyyli-1-pyrrolidiini (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 metadonihoidtoa saavilla potilailla kuin tavanomaisissa yliannostustapauksissa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan on pH-riippuvaista ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoiduu ulosteisiin, mutta tämä prosentiosuus 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 eksenkefaliaa 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

20 mg: 5 vuotta
40 mg: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 mg: 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.

40 mg: HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen HDPE-korkki: 25 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)

20 mg: 34851
40 mg: 34852

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20 mg: 23.11.2018
40 mg: 23.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon Abcur 20 mg tabletter

Metadon Abcur 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

20 mg: 1 tablett innehåller 20 mg metadonhydroklorid.

40 mg: 1 tablett innehåller 40 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

20 mg: 1 tablett innehåller 90 mg laktosmonohydrat.

40 mg: 1 tablett innehåller 180 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

20 mg: Vit till benvit, rund, platt tablett med fasade kanter, konkav med skåra på ena sidan och prägling M20 på andra sidan, tablettstorlek 7 x 3,2 mm.

40 mg: Vit till benvit, sexkantig tablett med skåra på ena sidan och prägling M40 på andra sidan, tablettstorlek 9,5 x 3,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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 20 mg eller 40 mg tablett ersättas av eller kombineras med Metadon Abcur tablett 5 mg eller 10 mg.

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.

Pediatrik population

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

Andra tillstånd

Patienter med hypotyreos, myxödem, ureastriktur, 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.

Administreringssätt

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

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.

Beroende/missbruk

Noggrann kontroll av patienterna rekommenderas, särskilt vid behandlingsstart och i tidigt stadie av behandling när 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/missbruk hos högriskpatienter. Lägre startdoser bör ges till patienter som har historik av missbruk och regelbunden kontroll för att försäkra sig om god patientföljsamhet innan dosen ökas.

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

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 dåsighet, 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 skall 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 blodsockret 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 metabolismen i levern. Exempelvis minskade efter tre

veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen medelvärdena för den maximala plasmakoncentrationen och AUC med 48% respektive 57% hos patienter som behandlades med metadon (35–100 mg dagligen).

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

CYP3A4-hämmare: Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Hämmning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex. cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, 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 hämmning 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 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.

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. Hämmning 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. Hämmning 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 symtom 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.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Begränsade data från användning av metadon under graviditet hos människa visar ingen förhöjd risk för medfödda missbildningar. Utsättningsymtom/andningsdepression kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som fått kronisk behandling med metadon under graviditeten. En QT-prolongerande effekt efter maternell metadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). 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 speciallistläkare 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 hämmad 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.

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	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)
Blodet och lymfsystemet					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioid-patienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition		vätskeretention	anorexia		hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiska störningar		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsatt libido		beroende, humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet		sedering	huvudvärk, synkope		
Ögon		dimsyn, mios			
Öron och balansorgan		vertigo			
Hjärtat				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängda QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats	hjärtstillestånd, ventrikellarrytmi, ventrikel-flimmer, ventrikel-takykardi

	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)
				vid behandling med metadon, speciellt höga doser	
Blodkärl			ansiktsrodnad, hypotoni		postural hypotension
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum			lungödem, andningsdepression		
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	förstoppning	muntorrhet, glossit		
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 administreringssättet		trötthet	ödem i nedre extremiteterna, asteni, ödem		plötslig död
Undersökningar		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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Allvarlig överdosering kännetecknas av andningssvikt, extrem dåsig het 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. 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 iaktta 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 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-passagemetabolism. Biotillgängligheten är över 80%. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5–7 dagar.

Distribution: Distributionsvolymen är 5 l/kg. Proteinbinding: upp till 90% där bindningen 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 beteendeeffekter 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

20 mg : 5 år.
40 mg: 4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 mg: 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.

40 mg: HDPE-burk med barnskyddande HDPE-lock: 25 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

20 mg: 34851

40 mg: 34852

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20 mg: 23.11.2018

40 mg: 23.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.7.2021