FASS

Metadon Pharmadone

Unimedic Pharma

Oral lösning 100 mg
(Tillhandahålls ej) (Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon)

Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Medel vid opioidberoende

Aktiv substans:
Metadon

ATC-kod:
N07BC02

Läkemedel från Unimedic Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Metadon Pharmadone oral lösning 10 mg, 25 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg och 120 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-12-13

Indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende.
Metadonbehandlingen är en del i ett omfattande behandlingsprogram som består av medicinsk, social och psykologisk omvårdnad. Behandling med metadon bygger på gällande föreskrifter från behörig nationell myndighet.

Kontraindikationer

- Andningsdepression
- Överkänslighet mot metadon eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

- Behandling med narkotiska antagonister eller agonister/antagonister (med undantag av behandling vid överdosering av sådana preparat)
- Samtidig administrering av MAO-hämmare eller administrering inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.
- Kontraindicerat till barn
- Akut obstruktiv luftvägssjukdom

Dosering

Doseringen skall vara individuell.

Vanlig initialdos är 10-30 mg. Vid hög opioidtolerans, är normal initialdos 25-40 mg. Vid upptrappning till underhållsdos rekommenderas dosökning om maximalt 10 mg per gång under tre veckor, vanligen till 70 eller 80 mg. Efter rekommenderad stabiliseringsperiod på 4 veckor justeras dosen tills patienten inte har något rusberoende och ej uppvisar kliniska tecken på påverkan på psykomotoriska funktioner eller abstinenssymptom. Majoriteten av patienter i substitutionsbehandling behöver 60-120 mg per dag för en effektiv och säker behandling, men enstaka patienter behöver högre dos.
Dosering bestäms utifrån en klinisk värdering och med uppföljning av serumnivåerna som stöd. Rekommenderad 24-timmarsnivå i serum vid steady state är 600 – 1 200 nmol/l (200 – 400 ng/ml). Den kliniska bedömningen är av stor betydelse. Metadon skall normalt doseras en gång per dag. Vid frekventare dosering finns det risk för ackumulering och överdosering. Högsta rekommenderade dos, som sällan bör komma till användning, är 150 mg/dag. Skälet för dosbegränsningen är en ökande frekvens av förlängd QT-tid, Torsades de Pointes och fall av hjärtstillestånd inom högre dosområden (se avsnitt Varningar och försiktighet). Höga doser kan också framkalla låggradig (men oönskad) eufori under ett antal timmar efter den dagliga dosen.

Patienten skall observeras i samband med doshöjning så att oönskade reaktioner kan upptäckas. Patienten får en ökande serumkoncentration i upp till två timmar, och det är viktigt att tecken på överdosering eller andra allvarliga/obehagliga reaktioner upptäcks.
En del patienter utvecklar autoinduktion, så att metaboliseringen ökar. I dessa fall är det nödvändigt att höja dosen vid ett eller flera tillfällen för att bibehålla optimal effekt.

Om patienten tidigare behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t ex buprenorfin) skall dosen reduceras gradvis när metadonbehandlingen initieras. Om metadonbehandlingen avbryts och en överföring planeras till sublingual buprenorfinbehandling (särskilt i kombination med naloxon), skall metadondosen reduceras till 30 mg/dag initialt för att undvika utsättningssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Om behandling skall avslutas, bör dosen reduceras gradvis. Dosen kan minskas relativt snabbt i början, men reduktionen måste gå långsamt i slutfasen (från 20 mg dagligen och nedåt).

Äldre
Försiktighet måste iakttas efter administrering till äldre eller sjuka patienter.

Pediatrisk population
Metadon får ej ges till barn (se avsnitt Kontraindikationer).

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

Nedsatt leverfunktion:

Kronisk viral hepatit förekommer ofta hos sprutnarkomaner. Särskild försiktighet bör iakttas om Metadon Pharmadone måste användas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med levercirros fördröjs den metaboliska nedbrytningen av metadon och första- passageeffekten minskar. Detta kan resultera i högre plasmanivåer av metadon. Metadon Pharmadone bör administreras i en lägre dos än den normalt rekommenderade och patientens svar bör användas som vägledning för vidare dosering.

Nedsatt njurfunktion:
Försiktighet bör iakttas vid användning av metadon hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosintervallet bör förlängas till ett minimum av 32 timmar om den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är 10-50 ml/min och till ett minimum av 36 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min.

Administreringssätt
Enbart för oralt bruk. Skall användas outspädd.
Vidare hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

Varningar och försiktighet

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

Akut astmaanfall, kronisk obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, och hyperkapni är relativa kontraindikationer och måste bedömas individuellt. Se Kontraindikationer.

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion skall metadon användas med försiktighet. Metabolism av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion, och dosjustering kan erfordras (se avsnitt Dosering). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, myxödem (läkemedlet kan öka risken för andningsdepression och förlängd 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 avsnitt Dosering).

Hos patienter med njur- eller gallstenar kan det vara nödvändigt att administrera atropin eller annat spasmolytikum profylaktiskt.

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner eller andra psykoaktiva läkemedel med starkt sederande effekt, kan öka både effekten och biverkningar av metadon, och bör därför undvikas.
Serumkoncentrationen av metadon kan öka upp till två timmar efter administrering, och det är viktigt att patienten observeras efter tecken på överdosering och andra allvarliga reaktioner. Under titreringsperioden bör övervägas att observera patienten efter intag av läkemedlet, för att kunna upptäcka eventuella oönskade reaktioner.

Metadon bör inte användas av patienter med paralytisk ileus, intestinal pseudo-obstruktion, akut buk- och inflammatorisk tarmsjukdom och försiktighet bör iakttas vid skallskada eller tillstånd som ger ett förhöjt intrakraniellt tryck.
Fall av förlängt QT-intervall och "torsade de pointes" har rapporterats under behandling med metadon, speciellt vid höga doser (»100 mg/dygn). Metadon bör administreras med försiktighet till patienter som löper risk att utveckla förlängt QT-intervall, t ex i fall av: anamnes av störningar i hjärtats överledning, framskriden hjärtsjukdom eller ischemisk hjärtsjukdom, förekomst av plötslig död vid unga år i familjen, elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypomagnesiumi), samtidig behandling med läkemedel som eventuellt

kan ge QT- förlängning, samtidig behandling med läkemedel som kan orsaka elektrolytrubbningar, samtidig behandling med CYP3A4-hämmare (se avsnitt Interaktioner). Hos patienter med kända riskfaktorer för QT-förlängning, speciellt hos kvinnor, bör EKG-övervakning övervägas.

I början av dosökningsperioden måste patienten övervakas efter administreringen för att observera eventuella onormala reaktioner eller biverkningar. Patienten kommer att ha förhöjda serumnivåer i upp till två timmar, och det är viktigt att eventuella överdoseringsreaktioner eller andra farliga/allvarliga reaktioner noteras.

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

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

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

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

Metadon Pharmadone innehåller metylparahydroxibensoat som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). Läkemedlet innehåller även 11 g sackaros och 2,5 g glukos per dos. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

Pediatrisk population
Barn är mer känsliga än vuxna, vilket är orsaken till att förgiftning kan ske vid mycket låga doser. För att undvika att barna av misstag får i sig metadon, i de fall där det tas hemma, skall det förvaras på en säker plats, utom räckhåll för barn.

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 serumkoncentrationsnivån av metadon. Den farmakodynamiska effekten av metadon kan också öka på grund av bättre passage över blod-hjärnbarriären.

CYP3A4-isoenzyminducerare: Metadon är ett substrat till cytokrom CYP 3A4 (se avsnitt Farmakokinetik). Vid induktion av CYP3A4, kommer clearance av metadon att öka och plasmanivån att sjunka. Inducerare av detta isoenzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (Johannesört), kan inducera hepatisk metabolism. Exempelvis, efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen, minskade medelvärdet av maximal koncentration och AUC med 48 % respektive 57 %, hos patienter som behandlades med metadon (35-100 mg metadon per dag).

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

CY3A4 isoenzymhämmare: Metadon är ett substrat till CYP3A4 (se avsnitt Farmakokinetik). Vid hämning av CYP3A4 kommer clearance för metadon att sjunka. Samtidig administrering av CYP3A4 hämmare (t ex kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluvoxamin, nefazodon och telitromycin) kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av metadon. En 40-100% ökning av kvoten mellan serumnivåerna och metadondosen har visats vid samtidig användning med fluvoxamin. Om dessa läkemedel förskrivs till patienter som erhåller underhållsbehandling av metadon bör man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationen av R-metadon genom inhibition av CYP2D6.

Produkter som påverkar urinens aciditet: Metadon är en svag bas. Surgörare av urin (såsom ammoniumklorid och askorbinsyra) kan öka renalt clearance av metadon. Patienter som behandlas med metadon rekommenderas att undvika produkter innehållande ammoniumklorid.

Samtidig behandling vid HIV infektion: Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) verkar kunna sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir administrerats ensamt har man observerat en dubblering av AUC för metadon.
Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar efter användning av metadon vid både oral och intravenös administrering av zidovudin. Detta är mer markant vid oral än vid intravenös administrering av zidovudin. Dessa effekter orsakas troligen genom hämning av glukuronidering av zidovudin och därmed minskat renalt clearance av zidovudin. Under behandling med metadon måste patienter övervakas med avseende på tecken på toxicitet orsakat av zidovudin, varvid det kan vara nödvändigt att reducera dosen av zidovudin.

Didanosin och stavudin: Metadon försenar absorption och stimulerar första-passagemetabolismen av stavudin och didanosin med åtföljande minskning av biotillgängligheten för stavudin och didanosin.

Metadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via detta enzym. Dessa produkter inkluderar, men är inte begränsade till, tricykliska antidepressiva (t.ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin), risperidon, atomoxetin, vissa Typ 1 antiarrytmika (t ex propafenon och flekainid) samt metoprolol.
Tamoxifen är en pro-drug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en aktiv metabolit, endoxifen som bildas via CYP2D6 och som bidrar väsentligt till effekten av tamoxifen. Hämning av CYP2D6 av metadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister: (naloxon och naltrexon) motverkar effekten av metadon och inducerar abstinenssymtom.

CNS-dämpande läkemedel: Läkemedel med en sedativ effekt på centrala nervsystemet kan ge ökad andningsdepression, hypotension, kraftig sedation eller koma; därför kan det vara nödvändigt att reducera dosen av det ena eller båda läkemedlen. Vid behandling med det långsamt eliminerade opioidläkemedlet metadon sker toleransutvecklingen långsamt speciellt hos fall med initialt låg toleransnivå och varje

dosökning av metadon kan efter 1-2 veckor ge upphov till symtom på andningsdepression. Dosinställningen måste därför ske med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

Propulsionsdämpande läkemedel: Samtidig användning av metadon och propulsionssdämpande medel (difenoxylat och loperamid) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioida smärtstillande medel, i kombination med antimuskarina medel, kan åstadkomma svårartad förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsbehandling.

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

Serotonerga läkemedel: Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotoninsyndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

MAO-hämmare: Samtidigt administrering av MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Metadon skall ej kombineras med behandling med MAO-hämmare och två veckor efter sådan behandling (se avsnitt Kontraindikationer).

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.

Graviditet

Begränsade humandata från användning av metadon vid graviditet visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. Utsättningssymptom/andningsdepression kan uppstå hos nyfödda barn till mödrar som varit kroniskt behandlade under graviditeten. En QT prolongerad 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. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter av metadon (se avsnitt Prekliniska uppgifter). I allmänhet rekommenderas att man inte avgiftar patienten, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan, utan ger underhållsbehandling med metadon. Användning av Metadon Pharmadone oral lösning omedelbart före och under förlossningen rekommenderas ej på grund av risken för neonatal andningsdepression.

Amning

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk. Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av metadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till om kvinnan står på en stabil underhållsdos av metadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör metadondosen vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sedering och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om

detta inträffar. Även om mängden metadon som utsöndras i bröstmjölk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Trafik

Metadon påverkar den psykomotoriska förmågan tills patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän patienten är stabil och inte uppvisat några tecken på missbruk de senaste 6 månaderna. När patienten är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar från person till person, och ska bedömas av läkaren. Vidare hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

Biverkningar

Biverkningarna vid metadonbehandling är i huvudsak de samma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som ses hos cirka 20 % av de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är otillfredsställande.
Den allvarligaste biverkningen av metadon är andningsdepression, som kan uppkomma under stabiliseringsfasen. Apné, chock och hjärtstillestånd har förekommit.
De biverkningar som listas nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Dessa biverkningar ses oftare hos icke opioidtoleranta personer. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande konvention: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem-klass enligt MedDRA	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	ingen känd frekvens	reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition	ingen känd frekvens vanliga mindre vanliga	hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi vätskeretention anorexi
Psykiska störningar	vanliga mindre vanliga	eufori, hallucinationer dysfori, agitation, insomnia, desorientering, nedsatt libido
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga mindre vanliga	sedering huvudvärk, synkope,
Ögon	vanliga	dimsyn, mios
Öron och balansorgan	vanliga	vertigo

Hjärtat	sällsynta	bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängda QT-intervall och ”torsades de pointes” har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt vid höga doser
Blodkärl	mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mindre vanliga	lungödem, andningsdepression
Magtarmkanalen	mycket vanliga vanliga mindre vanliga	illamående, kräkningar förstoppning muntorrhet, glossit
Lever och gallvägar	mindre vanliga	gallvägsdyskinesi
Hud och subkutan vävnad	vanliga mindre vanliga	övergående hudutslag, svettning pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	urinretention och antidiuretisk effekt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	nedsatt potens och amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga mindre vanliga	trötthet ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem
Undersökningar	vanlig	viktökning

Vid långvarigt bruk av metadon, som vid underhållsbehandling, avtar biverkningarna successivt och progressivt under en period på flera veckor. Dock kvarstår ofta förstoppning och svettning.
Långvarigt bruk av metadon kan leda till ett morfinliknande beroende. Abstinenssyndromen liknar dem som ses med morfin och heroin. De är dock mindre intensiva men mer långvariga.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symptom

Allvarlig överdosering karaktäriseras av andningsdepression, extrem sömnighet propagerande till medvetslöshet eller koma, maximal kontraktion av pupiller, slapp muskulatur, kall och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotension. Allvarliga fall av överdosering, speciellt vid intravenös administration, kan leda till apné, ciklulatorisk kollaps, hjärtstillestånd och död. Fall av akut bilateralt hörselbortfall har rapporterats vid överdosering av metadon. Hypoglykemi har rapporterats.

Behandling
Understödjande behandling ska ges, och användning av opioidantagonister som naloxon, malorfin eller levallorfan bör reserveras för patienter som fått andningsdepression eller kardiovaskulär depression av metadon.
Naloxon bör helst ges, eftersom risken för andningsdepression torde vara mindre med denna opioidantagonist. Behandling med en opioidantagonist kan behöva fortsätta i upp till 48 timmar, på grund av metadons verkningstid, och därför måste andningsvägarna och hjärt/kärl-funktionen övervakas. Dialys, CNS-stimulering och andningsstimulantia är kontraindicerade. Försurning av urinen ökar läkemedlets njurclearance.

Farmakodynamik

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 utsättningssymtom, såvida inte en ny dos tillförs.

Farmakokinetik

Absorption:
Metadon genomgår avsevärd första-passage-metabolism.

Metadon är en basisk och lipofil substans som nästan helt absorberas från magtarmkanalen. T_{max} varierar mellan 1,5 och 3 timmar. Dess biotillgänglighet är över 80 %. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5-7 dagar.

Distribution:
Ungefär 89 % av metadonet som upptas av kroppen binds till proteiner. Metadon binds huvudsakligen till alfa-l-glykoproteinsyra i plasma. Bindningen av metadon till utomvaskulära vävnadsproteiner är stark och metadon ackumulerar i levern, njurarna och andra organ. Distributionsvolymen för metadon är cirka 5 L/kg.

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: Värden mellan 15-60 timmar har rapporterats, men variationen är betydande mellan individer. Tendens till kortare halveringstider har observerats i studier med kronisk administrering av metadon, möjligen på grund av autoinduktion av eliminationen.

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 oförändrad form, cirka 43 % som EDDP och cirka 5–10 % som EMDP). Kvoten mellan EDDP och oförändrad metadon är vanligen mycket högre i urinen hos patienter som får metadonbehandling än vid normala överdoser. Eliminationen av oförändrad 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 total elimination är okonjugerad.

Speciella patientgrupper

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan män och kvinnor. Clearence för 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 Dosering och Varningar och Försiktighet).

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

En dos (50 ml) oral lösning innehåller 10 mg, 25 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg eller 120 mgmetadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: glukos, sackaros (11 g/dos), metylparahydroxibensoat.

Övriga hjälpämnen: Hallonarom, Renat vatten

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för metadon är framtagen av företaget Abcur för Metadon Abcur

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av metadon kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att metadon är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Metadon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$PEC(\mu g/L) = (A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1,37*10^{-6}*A(100-R)$

PEC = 0,0138µg/L

Where:
A = 100,7721 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).
R = removal rate = 0% (no data available)
P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^{6}$
V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

Ecotoxicological studies
No ecotoxicological data available.

Degradation
No degradation data available.

Bioaccumulation

Partitioning Coefficient
An experimentally derived Log K_{ow} of 3,93 (unknown method) (Ref. 2) indicates that Methadone has low potential for bioaccumulation.

Log K_{ow} < 4 which justifies use of the phrase “Methadone has low potential for bioaccumulation”.

References:

1. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Ver. 2.1, 2011.
http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/information_requirements_r2_en.pdf

2. Hansch C et al (1995), Pub Chem, US National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information (NCBI).
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4095#section=Experimental-Properties

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet: 3 år

Inga särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon.

Förpackningsinformation

Oral lösning 10 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 25 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon.
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 60 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 70 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 80 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 90 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 100 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 110 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
Oral lösning 120 mg Klar färglös lösning med lukt och smak av hallon
50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*
7 x 50 milliliter flaska, *tillhandahålls ej*