

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt: Sackaros (11 g/dos), glukos, metylparahydroxibensoat (E 218).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.

Osmolalitet: ca 920 mOsm/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Dosen måste anpassas för varje enskild patient.

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

hjärtstillestånd i de högre dosområdena (se avsnitt 4.4). Höga doser kan även framkalla låggradig (men oönskad) eufori i några timmar efter den dagliga dosen. För patienter som samtidigt behandlas med CYP3A4-inducerare, kan högre doser behövas (t ex HIV-patienter). Eftersom den inducerande effekten kan variera mycket mellan individer, ska doser över 150 mg endast administreras med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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

Vissa patienter utvecklar autoinduktion, vilket leder till att läkemedlet metaboliseras snabbare i kroppen. I sådana fall måste dosen ökas en eller flera gånger för att bibehålla optimal effekt.

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

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

Pediatrik population

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion.

Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om GFR är 10–50 ml/min och till minst 36 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min.

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

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

För ytterligare information, se de nationella riktlinjerna för metadonbehandling.

Administreringssätt

Endast för oral administrering. Läkemedlet får ej injiceras.

4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression.

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

Akut obstruktiv luftvägssjukdom.

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

Kontraindicerat till barn.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

EKG-övervakning bör övervägas för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, i synnerhet kvinnor. De försiktighetsåtgärder som bör vidtas vid användning av metadon är desamma som för opiater i allmänhet.

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

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner och andra kraftigt sederande psykoaktiva medel kan potentiella effekt och biverkningar hos metadon och bör undvikas. Samtidig behandling med narkotikaantagonister eller blandade agonister/antagonister bör undvikas (med undantag för behandling av överdosering) eftersom det kan framkalla utsättningssymtom hos fysiskt beroende patienter.

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

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

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

Hos patienter med njur- eller gallsten kan det vara nödvändigt att i förebyggande syfte ge atropin eller annat spasmolytikum.

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

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

Pediatrisk population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

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

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

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

Samtidig behandling av HIV-infektion: Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) förefaller sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir ges ensamt har man sett en fördubbling av AUC för metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en 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. På grund av ömsesidiga interaktioner mellan zidovudin (en CYP3A4-inducerare) och metadon kan typiska opioidabstinenssymtom utvecklas vid samtidig användning (huvudvärk, muskelvärk, trötthet och irritabilitet).

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

Metadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister: Naloxon och naltrexon motverkar effekterna av metadon och inducerar abstinens.

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

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

QT-förlängning: Metadon bör ej kombineras med läkemedel som 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-hämmning, 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna tills patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän patienten är stabil och inte uppvisat några tecken på missbruk de senaste 6 månaderna. Hur snart patienten åter är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar i hög grad från person till person och måste fastställas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna vid metadonbehandling är i huvudsak desamma som vid för andra opioider. Vanligast är illamående och kräkningar som ses hos cirka 20 % av de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är otillräcklig.

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

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

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 - < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos

					opioïdpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition		vätskeretention	anorexi		hypokalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation insomnia, desorientering, nedsatt libido		
Centrala och perifera nervsystemet		sedering	huvudvärk, synkope		
Ögon		dimsyn, mios			
Öron och balansorgan		vertigo			
Hjärtat				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängd QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt vid höga doser	
Blodkärl			ansiktsrodnad, hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			lungödem, andnings-depression		
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 administreringsstället		trötthet	ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem		
Undersökningar		viktökning			

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering, särskilt vid intravenös administrering.

Behandling: Säkerställ luftvägarna genom assisterad eller kontrollerad ventilation.

Det kan vara nödvändigt att använda opioidantagonister, men eftersom effektdurationen för metadon är lång (36–48 timmar) och för den mest använda antagonisten, naloxon, endast 1–3 timmar, måste antagonistbehandlingen vid behov upprepas. Antagonister får inte ges såvida inte tecken på andningssvikt eller medvetslöshet föreligger. Om patienten är fysiskt beroende av narkotika kan administrering av en antagonist leda till akuta abstinenssymtom. Om möjligt bör användning av antagonister undvikas till sådana patienter, men om det ändå visar sig nödvändigt att administrera antagonister på grund av svår andningsdepression, måste man iaktta stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid opioidberoende.

ATC-kod: N07BC02.

Metadon är ett narkotiskt analgetikum som tillhör samma grupp som morfin. Substansen har en agonisteffekt på opiatreceptorerna i hjärna, benmärg och nervsystem, med hög affinitet för μ -receptorer samt viss affinitet för σ - och κ -receptorer. Metadon verkar på ett liknande sätt som morfin, men har mindre sederande effekt. Användning av metadon kan reducera eller eliminera effekterna av andra opiater.

Metadon kan i en noga titrerad dos ges oralt, utan att ge någon eufori utan endast ett tillstånd av "normalitet" under 24–32 timmar, följt av tilltagande utsättningsymtom, såvida inte en ny dos tillförs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

Eliminering: Elimineringshalveringstid: Singeldos; 10–25 timmar. Upprepade doser; 13–55 timmar. Plasmaclearance är cirka 2 ml/min/kg. Cirka 20–60 % av dosen elimineras i urinen på 96 timmar (cirka 33 % i omodifierad form, cirka 43 % som EDDP och cirka 5–10 % som EMDP). Kvoten mellan EDDP och omodifierat metadon är vanligen mycket högre i urinen hos patienter som får metadonbehandling än vid normala överdoser. Elimineringen av omodifierat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med ökande aciditet hos urinen. Cirka 30 % av dosen elimineras i faeces, men denna andel minskar normalt vid högre doser. Cirka 75 % av den eliminerade substansen är i okonjugerad form.

Särskilda patientgrupper

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Glukosmonohydrat

Metylparahydroxibensoat (E 218)

Hallonarom

Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastflaska av polyeten med barnskyddad kapsyl av polyeten.

Flaskan innehåller 50 ml lösning. Enskilda flaskor eller förpackning om 7 flaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42969, 42970, 42971, 42972, 42973, 42974, 42975, 42976, 42977, 42978, 42979, 42980, 42981, 42982, 42983, 42984, 42985, 42986, 42987, 42988, 42989, 42990, 42991, 42992, 42993

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-07-16

Förnyat godkännande: 2015-07-16

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2015-07-28