

## Metadon Nordic Drugs



### Nordic Drugs

Oral lösning 25 mg

(Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.)



Beroendeframkallande medel.

lakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

*Särskild receptblankett krävs*

Medel vid opioidberoende

### Aktiv substans:

Metadon

### ATC-kod:

N07BC02

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2015-07-28*

## Indikationer

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

## Kontraindikationer

Andningsdepression. Akut obstruktiv luftvägssjukdom. Samtidig administrering av MAO-hämmare eller administrering inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare. Kontraindicerat till barn.

## 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 tillmätts stor betydelse. Metadon administreras normalt 1 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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet samt Interaktioner).

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 sublingualt buprenorfin planeras (speciellt i kombination med naloxon) ska metadondosen reduceras till 30 mg/dygn initialt för att undvika utsättningsymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

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

### *Pediatrik population*

Metadon får ej ges till barn (se Kontraindikationer).

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion.

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

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

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

För ytterligare information, se de nationella riktlinjerna för metadonbehandling.

*Administreringssätt.* Endast för oral administrering. Läkemedlet får ej injiceras.

## 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 opiatier 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 opiatier, 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 2 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 Dosering). 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 Dosering).

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.

## 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 Farmakokinetik). Induktion av CYP3A4 ökar eliminationen av metadon och leder till sänkta plasmanivåer. Inducerare av detta enzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolaktin, dexametason, *Hypericum perforatum* (johannesört) kan inducera metaboliseringen i levern. Exempelvis minskade efter 3 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 Farmakokinetik). Hämmning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, telitromycin och grapefruktjuice) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av metadon. Vid samtidig fluvoxaminbehandling har man påvisat en 40–100-procentig ökning av kvoten mellan serumnivåerna och metadondosen. Om man förskriver dessa läkemedel till patienter som står på underhållsbehandling med metadon, måste man vara medveten om risken för överdosering.

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

*Samtidig behandling av HIV-infektion:* Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) förefaller sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir ges ensamt har man sett en fördubbling av AUC för metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en 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 zidovuidosen. På grund av ömsesidiga interaktioner mellan zidovudin (en CYP3A4-inducerare) och metadon kan typiska opioid-abstinenssymtom 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 symtom 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 antimuskariska 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 2 veckor efter sådan behandling (se 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

Kategori C.

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 Prekliniska uppgifter). 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 p g a risken för neonatal andningsdepression.

## Amning

Grupp II.

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.

## Trafik

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.

## Biverkningar

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

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

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

<i>Organsystemklass enligt MEDdra</i>	<i>Mycket vanliga (≥1/10)</i>	<i>Vanliga (≥1/100 - &lt;1/10)</i>	<i>Mindre vanliga (≥1/1 000 - &lt;1/100)</i>	<i>Sällsynta (≥1/10 000 - &lt;1/1 000)</i>	<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</i>
Blodet och lymfsystemet					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition		vätske-retention	anorexi		hypokalemi, hypo-magnes-emi
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, särskilt vid höga doser	
Blodkärl			ansiktsrodnad, hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			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		

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)
			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 administrerings-stället		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](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 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 en svår andningsdepression, måste man iaktta stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

## 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  $\mu$ -receptorer samt viss affinitet för  $\sigma$ - och  $\kappa$ -receptorer. Metadon verkar på ett liknande sätt som morfin, men har mindre sederande effekt. Användning av metadon kan reducera eller eliminera effekterna av andra opiater. Metadon kan i en noga titrerad dos ges oralt, utan att ge någon eufori utan endast ett tillstånd av "normalitet" under 24–32 timmar, följt av tilltagande utsättningsymtom, såvida inte en ny dos tillförs.

## Farmakokinetik

*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 8 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. Elimineringen av metadon är nedsatt endast i ringa grad hos äldre (>65 år).

P g a förhöjd exponering rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se 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. 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.

## Innehåll

*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, sackaros 11 g/dos, glukosmonohydrat, metylparahydroxibensoat (E 218), hallonarom, vatten.



# Miljöpåverkan

## *Metadon*

Miljörisk: Användning av metadon har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metadon är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Metadon har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### **METADON NORDIC DRUGS (Methadone hydrochloride)**

#### **Summary**

##### *Environmental risk:*

- Use of Methadone hydrochloride has been considered to result in insignificant environmental risk.
- Användning av Metadonhydroklorid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

##### *Degradation:*

- Methadone hydrochloride is potentially persistent.
- Metadonhydroklorid är potentiellt persistent.

##### *Bioaccumulation:*

- Methadone hydrochloride has low potential for bioaccumulation.
- Metadonhydroklorid har låg potential att bioackumuleras.

#### **Detailed background information**

#### **Environmental Risk Classification**

##### *Predicted Environmental Concentration (PEC)*

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.033 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 218,92 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate. This is considered a conservative value.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater 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)

##### *Predicted No Effect Concentration (PNEC)*

Calculation of PNEC is obtained by applying assessment factors (AF) to long-term ecotoxicity data:<sup>1</sup>

Lowest NOEC/AF

$$PNEC = 3.8 \mu\text{g/L}$$

Where:

Lowest NOEC = 0,19 mg/L (*Daphnia magna*, reproduction, chronic toxicity).

AF = 50 based on the availability of chronic toxicity studies for two trophic levels.

-----  
<sup>1</sup> Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R10 (ECHA, 2008)

### Ecotoxicological studies

*Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)* (OECD 201) (Ref. 2):

NOEC 72 h (growth inhibition) = 0.31 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna)*:

Acute toxicity (OECD 202) (Ref. 3)

EC<sub>50</sub> 24 h (immobilization) = 22 mg/L

EC<sub>50</sub> 48 h (immobilization) = 15 mg/L

NOEC 24 h (immobilization) = 3.8 mg/L

NOEC 48 h (immobilization) = 1.9 mg/L

Chronic toxicity (OECD 211) (Ref. 4)

NOEC 21 d (reproduction) = 0.19 mg/L

*Fish (Brachydanio rerio)*:

Acute toxicity (OECD 203) (Ref. 5)

LC<sub>50</sub> 96 h = 28 mg/L

NOEC 96 h = 10 mg/L

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.033/3.8 = 0.00868, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of METADON NORDIC DRUGS (Methadone hydrochloride) has been considered to result in insignificant environmental risk."

### Degradation

Biotic degradation

*Ready degradability:*

In an aerobic biodegradation study (28 days) in water (according to OECD Guideline 301 A) Methadone hydrochloride was not considered as readily biodegradable (Ref. 6).

*Inherent degradability:*

No data on inherent degradability.

*Simulation studies:*

No data on simulation studies.

### Abiotic degradation

*Hydrolysis:* No data on hydrolysis

*Photolysis:* No data on photolysis.

### Justification of chosen degradation phrase:

Methadone hydrochloride did not pass the ready biodegradation test (OECD Guideline 301 A) and there is no data on mineralisation. The phrase "Methadone hydrochloride is potentially persistent" is thus chosen.

### **Bioaccumulation**

#### *Bioconcentration factor (BCF):*

The Log  $K_{ow}$  (2.07) indicates little potential for bioconcentration in aquatic species. Therefore, based on the low Log  $K_{ow}$  value, a bioconcentration study was not considered to be required.

#### *Partitioning coefficient:*

The octanol/water partition coefficient of methadone hydrochloride at pH 7.4 is 117. Log  $K_{ow}$  is 2.07 (Ref 7).

#### *Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\log K_{ow} < 4$  at pH 7.4, methadone hydrochloride has low potential for bioaccumulation.

### **Excretion (metabolism)**

Methadone hydrochloride undergoes N-demethylation to the main metabolites 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP) and 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrrolidine (EMDP). Neither metabolite is pharmacologically active. The metabolites are excreted in the urine and the bile along with small amounts of other metabolites and unchanged drug (Ref 8). Due to uncertainty about the amounts excreted, worst case (i.e. 100% is excreted as the active parent molecule) is used in the PEC calculation.

### **PBT/vPvB assessment**

Methadone hydrochloride does not meet all three properties that are required in order to classify a compound as PBT and is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

### **References**

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0 (February 2016) [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm).
2. Toxicon (2009). Freshwater alga and cyanobacteria, Growth Inhibition Test (OECD 201). Report 021/09.
3. Toxicon (2009). Daphnia sp., Acute Immobilisation Test (OECD 202). Report 022/09.
4. Toxicon (2009). Daphnia magna, Reproduction Test (OECD 211). Report 023/09.
5. Toxicon (2009). Fish, Acute Toxicity Test (OECD 203). Report 023/09.
6. AnoxKaldnes AB (2009). Evaluation of the aerobic biodegradability of Methadoni hydrochloridum Eur (OECD 301 A). Report 09-101.
7. Rxlist (2009). <http://www.rxlist.com/dolophine-drug.htm>
8. Metadon Nordic Drugs: Summary of Product Characteristics (SPC)

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

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

## **Förpackningsinformation**

*Oral lösning 10 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F

7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 15 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 20 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 25 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 30 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 35 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 40 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 45 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:48, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 50 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 95:10, F  
7 x 50 milliliter flaska, 373:70, F  
*Oral lösning 55 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 96:36, F  
7 x 50 milliliter flaska, 384:37, F  
*Oral lösning 60 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 101:04, F  
7 x 50 milliliter flaska, 409:04, F  
*Oral lösning 70 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 101:04, F  
7 x 50 milliliter flaska, 409:04, F  
*Oral lösning 80 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 100:92, F  
7 x 50 milliliter flaska, 408:32, F  
*Oral lösning 90 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 100:92, F  
7 x 50 milliliter flaska, 408:32, F  
*Oral lösning 100 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 100:92, F  
7 x 50 milliliter flaska, 408:32, F  
*Oral lösning 110 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 100:92, F  
7 x 50 milliliter flaska, 408:32, F  
*Oral lösning 120 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.  
50 milliliter flaska, 100:92, F  
7 x 50 milliliter flaska, 408:32, F  
*Oral lösning 130 mg Klar*, färglös lösning med lukt och smak av hallon.

50 milliliter flaska, 123:42, F  
7 x 50 milliliter flaska, 542:20, F  
*Oral lösning 140 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
50 milliliter flaska, 123:42, F  
7 x 50 milliliter flaska, 542:20, F  
*Oral lösning 150 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
50 milliliter flaska, 123:42, F  
7 x 50 milliliter flaska, 542:20, F  
*Oral lösning 160 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
50 milliliter flaska, 124:49, F  
7 x 50 milliliter flaska, 609:38, F  
*Oral lösning 170 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
50 milliliter flaska, 124:49, F  
7 x 50 milliliter flaska, 612:06, F  
*Oral lösning 180 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
7 x 50 milliliter flaska, 612:06, F  
50 milliliter flaska, *tillhandahålls för närvarande ej*  
*Oral lösning 190 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
50 milliliter flaska, 124:49, F  
7 x 50 milliliter flaska, 612:06, F  
*Oral lösning 200 mg Klar, färglös lösning med lukt och smak av hallon.*  
50 milliliter flaska, 144:49, F  
7 x 50 milliliter flaska, 751:29, F