

PREPARATOMTALE

1 LEGEMIDLETS NAVN

Metadon Martindale Pharma 2mg/ml mikstur, oppløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 2 mg metadonhydroklorid.
Inneholder også paraoransje (E110) 0,008 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.
Klar, gul til oransje oppløsning med appelsinduft.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsterapi hos pasienter som er avhengig av opioider, samtidig med medisinsk og psykologisk behandling og sosial rehabilitering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Et kriterium for behandling med metadon er at pasienten deltar i et ”metadonprogram” med legemiddellassisert rehabilitering for stoffmisbrukere, som er godkjent av en relevant myndighet.

Bare til oral administrasjon. Legemidlet må ikke injiseres.

Dosen må justeres for hver individuelle pasient.

Vanlig innledende dose er 10–30 mg. For pasienter med høy opioid toleranse er innledende dose 25–40 mg. Dosen økes i trinn på 10 mg over en periode på tre uker, vanligvis til 70 eller 80 mg. Etter en anbefalt stabiliseringsperiode på fire uker justeres dosen til pasienten ikke har behov for rus og er fri for kliniske tegn på psykomotoriske funksjonseffekter eller abstinenssymptomer. Vanlig dose er 60–120 mg metadon per dag, men noen personer kan trenge høyere doser. Dosen bør bestemmes etter klinisk vurdering støttet av overvåking av serumnivå. Anbefalt steady state serumnivå etter 24 t er 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Den kliniske vurderingen er særdeles viktig. Metadon administreres vanligvis én gang daglig. Dersom den blir administrert hyppigere, oppstår risiko for akkumulering og overdose. (Pakningsstørrelser på 500 ml bør bare brukes av

helsepersonell.) Høyeste anbefalte dosen, som sjelden bør brukes, er 150 mg/dag (med mindre nasjonale retningslinjer anbefaler noe annet). Årsaken til denne dosebegrensningen er en økt frekvens på QT-forlengelsen, torsades de pointes og tilfeller av hjertestans innenfor de høyere doseområdene (se pkt. 4.4). Høye doser kan også fremkalle mild (men uønsket) eufori i løpet av de nærmeste timene etter den daglige dosen.

Pasientene bør observeres ved doseøkninger for å påvise uønskede reaksjoner. Pasientene får et økt serumnivå i opptil to timer, og det er viktig at tegn på overdose eller andre alvorlige/ubehagelige reaksjoner blir oppdaget.

Noen pasienter utvikler autoinduksjon, som gjør at legemidlet metaboliseres raskere i kroppen. I slike tilfeller må dosen økes ett eller flere trinn for å opprettholde optimal effekt.

Hvis pasienten er behandlet med en kombinert agonist/antagonist (f.eks. buprenorfin), bør dosen reduseres gradvis når metadonbehandlingen igangsettes. Hvis metadonbehandlingen avbrytes og det er planlagt å bytte over til sublingual buprenorfinbehandling (særlig i kombinasjon med naloxon), bør metadondosen reduseres til 30 mg/dag initielt for å unngå seponeringssymptomer forårsaket av buprenorfin/naloxon.

En bør utvise forsiktighet etter administrasjon til eldre eller syke pasienter. Metadon må ikke administreres til barn (se pkt. 4.3). Pasienter med hypotyreoidisme, myksødem, uretstriktur, astma eller redusert lungevolum eller prostatahypertrofi må få en lavere initial dose.

Nedsatt leverfunksjon

Kronisk virushepatitt er vanlig blant stoffmisbrukere. En bør utvise forsiktighet hvis metadon må brukes til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med levercirrhose blir metabolismen forsinket og førstepasseringseffekten redusert. Det kan føre til høyere plasmanivåer av metadon. Metadon bør administreres i lavere dose enn anbefalt, og pasientens kliniske respons bør brukes som veiledning for påfølgende dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

En bør utvise forsiktighet hvis metadon brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseintervallet bør forlenges til minst 32 timer hvis GFR er 10–50 ml/min, og til minst 36 timer hvis GFR er under 10 ml/min.

Behandlingen bør seponeres hvis effekten ikke er tilstrekkelig, eller hvis ikke pasienten tolererer legemidlet. Effekten må evalueres i samsvar med nasjonale retningslinjer.

Hvis behandlingen må seponeres, bør det gjøres ved gradvis dosereduksjon. Dosen kan reduseres relativt raskt i begynnelsen, men reduksjonen må være sakte i sluttfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Se de nasjonale retningslinjene for metadonbehandling for ytterligere informasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Respirasjonsdepresjon.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Akutt obstruktiv lungesykdom.

Samtidig administrasjon av MAO-hemmere eller administrasjon innen to uker etter fullført behandling med MAO-hemmere.

Kontraindisert hos barn.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes er rapportert i løpet av metadonbehandling, særlig i høye doser (>100 mg/dag). Metadon bør administreres med forsiktighet til pasienter med risiko for å utvikle forlenget QT-intervall, f.eks. ved:

- tidligere kjent QT-forlengelse
- fremskredet hjertesykdom
- samtidig behandling med legemidler som har potensial for QT-forlengelse
- samtidig behandling med CYP3A4-hemmere

EKG-overvåking bør vurderes til pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, særlig hos kvinner.

Barn er mer sensitive enn voksne. Derfor kan forgiftning oppstå ved svært lave doser. For å unngå utilsiktet inntak av metadon hos barn, bør metadon som skal tas i hjemmet, oppbevares på et trygt sted som er utilgjengelig for barn.

Forholdsreglene som må treffes ved bruk av metadon, er de samme som de som gjelder for opiater generelt sett.

Problematisk opioid bruk (misbruk og avhengighet)

Metadon er et opioid analgetikum og er svært avhengighetsdannende i seg selv. Det har lang halveringstid og kan derfor akkumuleres. En enkeltdose som vil lindre symptomer, kan, hvis den gjentas daglig, føre til akkumulering og mulig død.

Som med andre opioider kan det utvikle seg toleranse, fysisk og/eller psykisk avhengighet ved gjentatt administrering av metadon.

Misbruk eller tilsiktet misbruk av metadon kan føre til overdose og/eller død.

Risikoen for å utvikle problematisk opioid bruk er forhøyet hos pasienter med en

personlig eller familiehistorikk (foreldre eller søsken) med legemiddelavhengighet (inkludert alkoholavhengighet), hos personer som bruker tobakk eller hos pasienter med en personlig historikk med andre mentale sykdommer (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser). Pasienter vil kreve overvåking med tanke på tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll). Dette inkluderer gjennomgang av samtidige opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på opioidavhengighet skal konsultasjon med en avhengighetsspesialist vurderes.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter som har CSA, skal det vurderes å redusere den totale opioiddosen.

Akutte astmaanfall, alvorlig obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, små respirasjonsreserver, hypoksi og hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert tilfelle må vurderes individuelt.

Samtidig administrasjon av andre opiat, alkohol, barbiturater, benzodiazepiner og andre sterke sedative psykoaktive legemidler kan potensierte effektene og bivirkningene av metadon, og bør unngås.

Samtidig behandling med narkotiske antagonist eller blandede agonist/antagonist bør unngås (med unntak av behandling av overdoser), da det kan føre til abstinenssymptomer hos fysisk avhengige pasienter.

I begynnelsen av doseøkingsperioden må pasienten observeres etter administrasjon for å registrere eventuelle unormale reaksjoner/bivirkninger. Pasienten vil ha økte serumnivåer i opptil to timer, og det er viktig at eventuelle overdosereaksjoner eller andre farlige/alvorlige reaksjoner kan registreres.

Ved nedsatt lever- og nyrefunksjon må metadon brukes med forsiktighet. Metabolismen til metadon kan reduseres i tilfeller med nedsatt leverfunksjon, og dosejustering kan være nødvendig (se 4.2). En lavere innledende dose må administreres til pasienter med hypotyreoidisme, myksødem (kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon og langvarig hemming av sentralnervesystemet), nedsatt nyrefunksjon (øker risikoen for kramper), nedsatt leverfunksjon (opioider metaboliseres i leveren), astma eller redusert lungevolum (det kan redusere respirasjonsfrekvensen og øke luftveismotstanden), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (kan forårsake urinretensjon) (se pkt. 4.2).

En må utvise stor forsiktighet i tilfeller med mulig hodeskade eller tilstander som medfører økt intrakranielt trykk. Metadon bør ikke brukes til pasienter med

pseudoobstruksjon i tarmene, akutt magesykdom eller akutt inflammatorisk tarmsykdom.

Hos pasienter med nyrestein og hos pasienter med gallestein kan det være nødvendig å administrere atropin eller andre spasmolytika profylaktisk.

Eldre pasienter og pasienter som lider av kardiovaskulære sykdommer har økt risiko for hypotensjon og synkope.

Dette legemidlet inneholder paraoransje (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner, og appelsinsmak (inkludert propylenglykol), som kan forårsake alkohollignende symptomer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

P-glykoproteinhemmere: Metadon er et substrat av p-glykoprotein. Alle legemidler som hemmer P-glykoprotein (f.eks. kinidin, verapamil, cyklosporin) kan derfor øke serumkonsentrasjonen av metadon. Den farmakodynamiske effekten av metadon kan også øke på grunn av økt passasje av blod-hjerne-barrieren.

CYP3A4-enzymfremmere: Metadon er et substrat av CYP3A4 (se pkt. 5.2). Ved induksjon av CYP3A4 øker clearance av metadon, og plasmanivåene reduseres. Fremmere av dette enzymet (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spirononlakton, deksametason, *Hypericum perforatum* [johannesurt]) kan fremme levermetabolisme. Etter tre ukers behandling med 600 mg efavirenz daglig ble for eksempel den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjonen og AUC redusert med henholdsvis 48 % og 57 % hos pasienter som ble behandlet med metadon (35–100 mg daglig).

Følgene av enzyminduksjon er mer markert hvis fremmeren administreres etter at behandlingen med metadon har startet. Det har vært rapportert om abstinenssymptomer etter slike interaksjoner, og det kan da være nødvendig å øke metadondosen. Hvis behandling med en CYP3A4-fremmer avbrytes, bør metadondosen reduseres.

CYP3A4-enzymhemmere: Metadon er et substrat av CYP3A4 (se pkt. 5.2). Ved hemming av CYP3A4 reduseres clearance av metadon. Samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (f.eks. cannabinoider, klaritromycin, delaviridin, erytromycin, fluconazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon og telitromycin) kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av metadon. En økning på 40–100 % i forholdet mellom serumnivå og metadondose er påvist ved samtidig fluvoxaminbehandling. Hvis disse legemidlene forskrives til pasienter på vedlikeholdsbehandling med metadon, bør en være klar over risikoen for overdose.

Produkter som påvirker surhetsgraden til urinen: Metadon er en svak base. Syredannere i urinen (som ammoniumklorid og askorbinsyre) kan øke nyrenes clearance av metadon. Pasienter som behandles med metadon, anbefales å unngå produkter som inneholder ammoniumklorid.

Samtidig behandling av HIV-infeksjon: Noen proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/saquinavir) ser ut til å redusere serumnivåene av metadon. Når ritonavir administreres alene, er det observert en økning på to ganger AUC av metadon. Plasmanivåene av zidovudin (en nukleosid analog) øker ved metadonbruk etter både oral og intravenøs administrasjon av zidovudin. Dette er mer merkbart etter oral enn intravenøs bruk av zidovudin. Disse observasjonene forårsakes trolig av hemming av zidovudinglukoronideringen og reduserer derfor clearance av zidovudin. Under behandling med metadon må pasientene overvåkes nøye for tegn på toksisitet forårsaket av zidovudin. Derfor kan det være nødvendig å redusere dosen av zidovudin. På grunn av gjensidige interaksjoner mellom zidovudin og metadon (zidovudin er en CYP3A4-fremmer), kan det utvikles typiske opioidabstinenssymptomer under samtidig bruk (hodepine, myalgi, tretthet og irritabilitet).

Didanosin og stavudin: Metadon forsinker absorpsjonen og øker førstepasseringsmetabolismen av stavudin og didanosin, som fører til redusert biotilgjengelighet av stavudin og didanosin.

Metadon kan doble serumnivåene av desipramin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Opioidantagonister:

Naloxon og Naltrexon motvirker effektene av metadon og fremmer abstinens.

CNS-hemmende midler: Legemidler med sedativ effekt på sentralnervesystemet kan føre til økt respirasjonsdepresjon, hypotensjon, sterk sedasjon eller koma. Derfor kan det være nødvendig å redusere dosen av ett eller begge legemidler. Ved metadonbehandling forårsaker den sakte elimineringen av metadon en sakte toleranseutvikling, og hver doseøkning kan etter 1–2 uker føre til symptomer på respirasjonsdepresjon. Dosejusteringer må derfor gjøres med forsiktighet, og dosen må økes gradvis under nøye overvåking.

Hemming av peristaltikk: Samtidig bruk av metadon og peristaltikkhemmende legemidler (loperamid og difenoksyilat) kan føre til kraftig forstoppelse og økt CNS-hemming. Opioidanalgetika i kombinasjon med antimuskariner kan føre til kraftig forstoppelse eller paralytisk ileus, særlig ved langvarig bruk.

QT-forlengelse: Metadon bør ikke kombineres med legemidler som forlenger QT-intervallet, som antiarytmika (sotalol, amiodaron, flecainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fenotiaziner), antidepressiva (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klarytromycin).

MAO-hemmere: Samtidig administrasjon av MAO-hemmere kan føre til forsterket CNS-hemming, kraftig hypotoni og/eller apné. Metadon må ikke tas før etter to uker etter behandling med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Opioidanalgetika forsinket tømmingen av tarmen, og prøveresultater er derfor misvisende. Tilførselen av technetium Tc 99m-disofenin til tynntarmen kan forhindres og plasmaamylase- og plasmalipaseaktiviteten kan økes fordi opioidanalgetika kan forårsake konstriksjon i sphincter Oddi og øke trykket i galleveiene. Disse virkningene fører til forsinket visualisering og ligner dermed obstruksjon i choledochus. Det kan gå opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt før det er noen diagnostisk nytte i å bestemme forekomsten av disse enzymene. Trykket i cerebrospinalvæsken (CSF) kan økes. Effekten er sekundær til respirasjonsdepresjon – induisert karbondioksidretensjon.

Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og død.

Cannabidiol

Samtidig administrering av cannabidiol kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Begrensede data om bruk av metadon under graviditet hos mennesker viste ingen økt risiko for medfødte misdannelser.

Seponeringssymptomer/respirasjonsdepresjon kan oppstå hos nyfødte av mødre som har vært kronisk behandlet med metadon under svangerskapet. En QT-forlengende effekt etter eksponering av moren for metadon kan ikke utelukkes, og et 12-avlednings elektrokardiogram bør utføres hvis den nyfødte har bradykardi, takykardi eller uregelmessig hjerterytme.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det anbefales vanligvis ikke å detoksifisere pasienten, særlig etter 20. svangerskapsuke, men å administrere vedlikeholdsbehandling med metadon. Bruk av metadon mikstur, oppløsning like før og under fødsel anbefales vanligvis ikke, på grunn av risiko for respirasjonsdepresjon hos den nyfødte.

Amming:

Metadon utskilles i morsmelk, og gjennomsnittlig melk/plasma-forhold er 0,8. Amming kan gis i doser opptil 20 mg per dag. Ved høyere doser må fordelene ved amming veies opp mot de mulige ugunstige effektene på spedbarnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metadon påvirker de psykomotoriske funksjonene til pasienten er stabilisert på et egnet nivå. Pasienten bør derfor ikke kjøre eller bruke maskiner før stabilisering er oppnådd og det ikke har vært symptomer eller misbruk i de siste seks månedene. Når kjøring og bruk av maskiner kan gjenopptas, er i hovedsak avhengig av den individuelle pasienten og må bestemmes av lege. Se de nasjonale retningslinjene for metadonbehandling for ytterligere informasjon.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene av metadonbehandling er i hovedsak de samme som ved behandling med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, og dette observeres hos omtrent 20 % av pasientene som gjennomgår poliklinisk metadonbehandling, der legemiddelkontrollen ofte er utilfredsstillende. Den mest alvorlige bivirkningen av metadon er respirasjonsdepresjon, som kan oppstå under stabiliseringsfasen. Apné, sjokk og hjertestans har forekommet. Bivirkningene oppført nedenfor er klassifisert etter frekvens og organklasse. Disse bivirkningene observeres oftere hos ikke-opioidtolerante personer. Frekvenskategoriene defineres ved bruk av følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1\,000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser MedDRA	Frekvens	Bivirkning
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Hypokalemi, hypomagnesemi
	Vanlige	Væskeretensjon
	Mindre vanlige	Anoreksi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Reversibel trombocytopeni er rapportert hos opioidpasienter med kronisk hepatitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Lungeødem, respirasjonsdepresjon
	Ikke kjent	Sentral søvnapné-syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, oppkast.

	Vanlige	Forstoppelse
	Mindre vanlige	Xerostomi, glossitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Eurofi, hallusinasjoner
	Mindre vanlige	Dysfori, opphisselse, søvnløshet, desorientering, redusert libido
	Ikke kjent	Avhengighet
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
Øyesykdommer	Vanlige	Uklart syn, miose
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Sedasjon
	Mindre vanlige	Hodepine, synkope
Hud- og underhuds-sykdommer	Vanlige	Forbigående utslett, svetting
	Mindre vanlige	Pruritus, urtikaria, andre utslett og, i svært uvanlige tilfeller, blødende urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet
	Mindre vanlige	Ødem i underekstremitetene, asteni, ødem
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Dyskinesi i galleveiene
Karsykdommer	Mindre vanlige	Ansiktsrødme, hypotensjon
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi, palpitasjoner, tilfeller av forlengede QT-intervaller og torsades de pointes er rapportert ved behandling med metadon, særlig i høye doser
Sykdommer i nyrer og urinveier	Mindre vanlige	Urinretensjon og antidiuretisk effekt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Redusert potens og amenoré

Ved langvarig bruk av metadon, som ved vedlikeholdsbehandling, reduseres bivirkningene gradvis og progressivt over en periode på flere uker. Forstoppelse og svetting kan imidlertid ofte vedvare.

Langvarig bruk av metadon kan føre til morfinlignende avhengighet. Abstinenssyndromene ligner det som ses ved bruk av morfin og heroin, men er mindre intense og mer langvarige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk, nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Alvorlig overdose karakteriseres ved respirasjonssvikt, ekstrem tretthet som utvikler seg til stupor eller koma, maksimal pupillkonstriksjon, slapphet i muskler og skjelett, kald og klam hud og i noen tilfeller bradykardi og hypotensjon. Apné, kardiovaskulær svikt, hjertestans og dødsfall kan oppstå i alvorlige overdosetilfeller, særlig ved intravenøs administrasjon.

Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved metadonoverdose.

Behandling:

Sikre luftveiene gjennom assistert eller kontrollert ventilasjon.

Det kan være nødvendig å bruke opioidantagonister, men siden virkningen av metadon er langvarig (36–48 timer) og virkningen av den hyppigst brukte antagonist, naloxon, bare er 1–3 timer, må antagonistbehandling gjentas som nødvendig. Antagonister må ikke brukes hvis det ikke er tegn på respirasjonssvikt eller bevissthetstap. Hvis pasienten er fysisk avhengig av narkotiske stoffer, kan administrasjon av en antagonist føre til akutte abstinenssymptomer. Om mulig bør bruk av antagonister unngås hos slike pasienter, men om det likevel viser seg nødvendig å administrere antagonister på grunn av alvorlig respirasjonsdepresjon, må en utvise stor forsiktighet, og antagonistdosen bør være lav hvis metadonforgiftning forventes.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: midler ved opioidavhengighet.

ATC-kode: N07BC02.

Metadon er et narkotisk analgetikum som tilhører samme gruppe som morfin.

Stoffet har en agonisteffekt på opiatreseptorene i hjerne, benmarg og nervesystem,

med høy affinitet for μ -reseptorene og noe affinitet for σ - og κ -reseptorene. Metadon virker på tilsvarende måte som morfin, men har mindre sedativ effekt. Bruk av metadon kan redusere eller eliminere effekten av andre opiatar. I nøye titrerte doser kan metadon gis oralt uten eufori, men bare en "normal" tilstand i 24–32 timer, etterfulgt av gradvis økende seponeringssymptomer, til en ny dose tas.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Metadon absorberes raskt etter oral administrasjon, men gjennomgår en betydelig førstepassering-metabolisme. Biotilgjengeligheten er over 80 %. Steady state-konsentrasjoner oppnås innen 5–7 dager.

Distribusjon: distribusjonsvolum: 5 l/kg. Proteinbinding: opptil 90 %, men med store individuelle forskjeller. Metadon bindes hovedsakelig til alfa-glykoproteinsyre, men også til albumin og andre plasma- og vevsproteiner. Plasma: fullt blodforhold er på rundt 1:3. Det distribueres til vev med høyere konsentrasjoner i lever, lunger og nyrer enn i blodet.

Metabolisme: Katalyseres hovedsakelig av CYP3A4, men CYP2D6 og CYP2B6 er også involvert, men i mindre omfang. Metabolismen er hovedsakelig N-demetylering, som produserer de viktigste metabolittene: 2-etylidin, 1,5-dimetyl-3, 3-difenylpyrrolidin (EDDP) og 2-etyl-5-metyl-3,3-difenyl-1-pyrrolidin (EMDP), som begge er inaktive. Hydroksylering til metanol etterfulgt av N-demetylering til normetadol oppstår også i noen grad. Andre metabolske reaksjoner oppstår også, og minst åtte andre metabolitter er kjente.

Eliminering: Elimineringshalveringstid: Enkeltdose: 10–25 timer. Gjentatte doser: 13–55 timer. Plasmaclearance er på rundt 2 ml/min/kg. Omtrent 20–60 % av dosen elimineres i urinen over 96 timer (omtrent 33 % i umodifisert form, omtrent 43 % som EDDP og omtrent 5–10 % som EMDP). Forholdet mellom EDDP og umodifisert metadon er vanligvis mye høyere i urin hos pasienter som får metadonbehandling sammenlignet med normale overdoser. Eliminering av umodifisert metadon i urin er pH-avhengig og øker med økende surhetsgrad i urinen. Omtrent 30 % av dosen elimineres i feces, men denne prosentandelen reduseres vanligvis ved høyere doser. Omtrent 75 % av den totale elimineringen er ukonjugert.

Spesielle populasjoner

Det foreligger ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom menn og kvinner. Clearance av metadon reduseres bare til en viss grad hos eldre (>65 år). På grunn av økt eksponering anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I høye doser forårsaket metadon unormalitet ved fødsel hos murmeldyr, hamstre og mus. De fleste av rapportene gjaldt exencefali og defekter i sentralnervesystemet. Rachischis i cervikalområdet ble av og til sett hos mus. Hos kyllingembryo ble det påvist manglende lukning av nevrallrøret. Metadon var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. Et redusert antall avkom ble påvist hos rotter, og økte mortalitet, veksthemming, nevrologiske atferdseffekter og redusert hjernevekt ble påvist hos avkommet. Redusert bendannelse i digiti, sternum og skalle ble påvist hos mus, samt et mindre antall fostre per kull. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumbenzoat (E211)
Natriumcyklamat
Sakkarinnatrium
Paraoransje CFC (E110)
Blodappelsinsmak (inkludert propylenglykol)
Saltstyre
Sterilt vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 3 år.
Åpnet: 1 måned.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassflaske med plastpropp (HDPE-kork og PP-tetning).
Innhold: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 og 500 ml.
Metadon leveres i pakninger med én flaske som enhetspakning eller i multipakninger som består av 7 eller 24 pakninger, hver med 1 flaske.
Multipakninger som inneholder 24 pakninger, brukes bare av sykehus og helsepersonell.
Individuelle flasker leveres sammen med pakningsvedlegg i en pappeske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pakningsstørrelsen på 500 ml er dispenserpakning, og skal bare brukes av helsepersonell.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ethypharm
194, Bureaux de la Colline,
Bâtiment D 92213,
Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3241

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.04.2006
Dato for siste fornyelse: 13.12.2014

10 OPPDATERINGSDATO

11/05/2023