

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metadon dne 1 mg/ml mikstur, oppløsning.
Metadon dne 2 mg/ml mikstur, oppløsning.
Metadon dne 5 mg/ml mikstur, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metadon dne 1 mg/ml mikstur, oppløsning: metadonhydroklorid 1mg/ml

Metadon dne 2 mg/ml mikstur, oppløsning: metadonhydroklorid 2 mg/ml.

Metadon dne 5 mg/ml mikstur, oppløsning: metadonhydroklorid 5 mg/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt: etanol 24 mg/ml (ekvivalent med alkoholkonsentrasjonen i lettøl).
Metylparahydroksybenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning
Klar, fargeløs væske med fruktlukt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med metadon forutsetter at pasienten er med i tiltak med legemiddelassistert rehabilitering ved narkotikamisbruk, godkjent av en relevant myndighet.

Kun til peroral administrasjon. Skal brukes ufortynnet. Legemidlet må ikke injiseres.

Doseringen skal være individuell og tilpasses den enkelte pasient.

Dosering

Vanlig innledende dose er 10-30 mg.

For pasienter med høy opioidtoleranse er innledende dose 25-40 mg. Dosen økes i trinn på 10 mg av gangen over en periode på tre uker, vanligvis til 70 eller 80 mg. Etter en anbefalt stabiliseringsperiode på fire uker justeres dosen til pasienten ikke lenger har rustring og er uten kliniske tegn på effekter på psykomotorisk funksjon eller abstinenssymptomer. Vanlig dose er 60–120 mg metadon per døgn, men enkelte kan trenge høyere doser. Dosen bestemmes etter klinisk vurdering, understøttet av overvåking av serumnivå. Anbefalt serumnivå ved steady state 24 t er 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Den kliniske vurderingen tillegges stor betydning. Metadon administreres vanligvis én gang daglig. Ved hyppigere administrering er det risiko for akkumulering og overdose. Høyeste anbefalte dose, som sjelden skal brukes, er 150 mg/dag (med mindre nasjonale retningslinjer anbefaler annet). Årsaken til denne dosebegrensningen er en økt frekvens av QT-forlengelse, torsades de pointes og tilfeller av

hjertertestans ved høyere doseområder (se pkt. 4.4). Høye doser kan også føre til en lav grad av (men uønsket) eufori i et par timer etter den daglige dosen.

Pasienten skal observeres etter inntaket i begynnelsen av opptrappingen slik at uhensiktsmessige reaksjoner kan bli oppdaget. Pasienten har stigende serumnivå i inntil to timer, og det er viktig at reaksjoner på overdosering eller andre farlige/besværlige reaksjoner kan fanges opp.

En del pasienter utvikler autoinduksjon, slik at nedbrytning i kroppen øker. I slike tilfeller vil man måtte justere dosen opp en eller flere ganger for å beholde optimal effekt.

Dersom en pasient tidligere har fått kombinasjonsbehandling med agonist/antagonist (f.eks. buprenorfin), bør dosen reduseres gradvis mens metadon introduseres. Når metadonbehandlingen seponeres og det planlegges en overgang til sublingval buprenorfin (spesielt dersom den kombineres med nalokson), bør metadondosen først reduseres til 30 mg/dag for å unngå abstinenssymptomer induert av buprenorfin/nalokson.

Forsiktighet må utvises etter administrasjon til eldre eller syke pasienter.

Metadon må ikke administreres til barn (se pkt. 4.3).

Pasienter med hypotyreoidisme, myksødem, uretrastriktur, astma eller redusert lungevolum eller prostatahypertrofi må få en lavere initial dose.

Nedsatt leverfunksjon

Kronisk virushepatitt er vanlig hos rusmisbrukere. En må utvise forsiktighet hvis Metadon må brukes til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med levercirrhose er metabolismen av metadon forsinket og førstepassasjeeffekten reduseres. Det kan føre til høyere plasmanivåer av metadon. En lavere dose enn anbefalt av Metadon bør administreres, og den kliniske responsen til pasienten bør brukes som veiledning for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av metadon 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 lavere enn 10 ml/min.

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

Når behandlingen skal avsluttes, bør dette skje ved gradvis reduksjon av dosen. Dosen kan reduseres relativt raskt i begynnelsen, men dosereduksjonen må være langsom i sluttfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Det henvises for øvrig til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Respirasjonsdepresjon.

Akutt obstruktiv luftveissykdom.

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

Kontraindisert hos barn.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det har vært rapportert om tilfeller med forlenget QT-intervall og torsades de pointes under behandling med metadon, særlig ved høye doser (>100 mg/dag). Metadon bør administreres med forsiktighet til pasienter med risiko for å utvikle forlenget QT-intervall, f.eks. ved:

- kjent QT-forlengelse i anamnesen

- fremskreden hjertesykdom
- samtidig behandling med legemidler som har potensiale for QT-forlengelse
- samtidig behandling med CYP3A4-hemmere
- elektrolyttanomalier (hypokalemi, hypomagnesemi)

EKG-overvåking bør vurderes hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, spesielt 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 tas med hjem, oppbevares på et trygt sted der barn ikke kan få tak i det.

Forsiktighetsregler ved bruk av metadon er som for opioider generelt.

Problematiske opioid bruk (misbruk og avhengighet): 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.

Akutt astmatisk anfall, kronisk obstruktiv lungesykdom eller cor pulmonale, nedsatt respirasjonsreserve, hypoksi eller hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert enkelt tilfelle må vurderes individuelt.

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

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av Metadon og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Metadon blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med opioidantagonister eller med kombinert agonist/antagonist bør unngås (med unntak av behandling av overdose), 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 enhver overdosereaksjon eller andre farlige/alvorlige reaksjoner kan registreres.

Ved nedsatt lever- og nyrefunksjon må metadon brukes med forsiktighet. Metabolismen av metadon kan reduseres ved nedsatt leverfunksjon, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). En lavere innledende dose må gis til pasienter med hypotyreoidisme, myksødem (kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon og langvarig CNS-depresjon), nedsatt nyre- (økt risiko for konvulsjoner) og leverfunksjon (opioider metaboliseres i leveren), astma eller redusert lungevolum (det kan redusere respirasjonsfrekvensen og øke luftveismotstanden), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (det kan forårsake urinretensjon) (se pkt. 4.2).

Binyrebarksvikt: Smertestillende opioider kan forårsake reversibel binyrebarksvikt som krever overvåking og substitusjonsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på binyrebarksvikt kan inkludere kvalme, oppkast, tap av appetitt, utmattelse, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

Reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt nivå av prolaktin: Langtidsbruk av smertestillende opioider kan være assosiert med reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt nivå av prolaktin. Symptomer inkluderer redusert libido, impotens eller amenoré.

Hypoglykemi: Hypoglykemi er sett i sammenheng med overdose eller doseøkning av metadon. Regelmessig kontroll av blodsukkeret anbefales ved doseøkning (se pkt. 4.8 og 4.9).

En må utvise stor forsiktighet ved mulige hodeskader eller tilstander som omfatter økt intrakranielt trykk. Metadon bør ikke brukes til pasienter med intestinal pseudoobstruksjon, akutt magesykdom og inflammatorisk tarmsykdom.

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

Eldre pasienter og pasienter som lider av kardiovaskulær sykdom, har økt risiko for hypotensjon og synkope.

Dersom en utåndingsprøve (alkotest) skal utføres, bør den for å unngå et falskt positivt svar, fortrinnsvis gjennomføres før inntak av Metadon dne. Etter inntak av Metadon dne bør munnen skylles med vann før utåndingsprøven utføres.

Innholdet av etanol i Metadon dne er generelt for lite til å gi en disulfiram-alkohol reaksjon. Noen personer er ekstremt sensitive og vil kunne utvikle disulfiram-alkoholreaksjon selv fra ørsmå mengder alkohol.

Metylparahydroksybenzoat kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund). Dette legemiddelet inneholder 2,3 vol % etanol (alkohol), dvs. lik alkoholkonsentrasjon som i lettøl.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

P-glykoproteininhibitorer:

Metadon er et P-glykoprotein substrat; alle legemidler som hemmer P-glykoprotein (f.eks. kinidin, verapamil, cyclosporin) kan derfor øke serumkonsentrasjonen av metadon. Den farmakodynamiske effekten av metadon kan også økes på grunn av økt passasje over blod-hjerne-barrieren.

CYP3A4-enzymindusere:

Metadon er et CYP3A4-substrat (se pkt. 5.2). Ved induksjon av CYP3A4 vil clearance av metadon øke og plasmanivåene reduseres. Indusere av dette enzymet (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, deksametason, *hypericum perforatum* (johannesurt) kan fremme levermetabolismen. For eksempel ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og AUC redusert med henholdsvis 48 % og 57 % etter tre ukers behandling med 600 mg efavirenz daglig hos pasienter behandlet med metadon (35–100 mg daglig).

Konsekvensene av enzyminduksjon er mer markerte dersom induseren administreres etter at behandlingen med metadon har begynt. Det har vært rapportert om abstinenssymptomer etter slike interaksjoner, og det kan derfor være nødvendig å øke metadondosen. Hvis behandling med en CYP3A4-induser avbrytes, bør metadondosen reduseres.

CYP3A4-enzymhemmere:

Metadon er et CYP3A4-substrat (se pkt. 5.2). Ved hemming av CYP3A reduseres clearance av metadon. Samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (f.eks. kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, fluvoksamin, nefazodon og telitromycin) kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av metadon. En økning på 40-100 % i forholdet mellom serumnivået og metadondosen er påvist ved samtidig fluvoksaminbehandling. Hvis disse legemidlene forskrives til pasienter som får vedlikeholdsbehandling med metadon, bør en være klar over risikoen for overdose.

Fluoksetin øker konsentrasjonen av R-metadon gjennom hemming av CYP2D6.

Produkter som påvirker surhetsgrad i urinen:

Metadon er en svak base. Surgjørere av urinen (som ammoniumklorid og askorbinsyre) kan øke renal clearance av metadon. Pasienter som behandles med metadon, anbefales å unngå produkter som inneholder ammoniumklorid.

Samtidig behandling av HIV infeksjon:

Visse proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritanovir/saquinavir) ser ut til å være i stand til å minke serumnivået av metadon. For ritanovir gitt alene er det vist en dobling av AUC for metadon. Plasmanivåene av zidovudin (en nukleosid analog) øker ved metadonbruk etter både peroral og intravenøs administrasjon av zidovudin. Dette er mer merkbart etter peroral enn intravenøs bruk av zidovudin. Denne effekten forårsakes trolig av hemming av zidovudinglukoronideringen og dermed redusert renal 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.

Didanosin og stavudin:

Metadon forsinket absorpsjonen og øker førstepassasjemetabolismen av stavudin og didanosin, noe som fører til en redusert biotilgjengelighet av stavudin og didanosin.

Abakavir:

En farmakokinetisk studie viste at administrering av abakavir 600 mg to ganger daglig sammen med metadon ga 35 % reduksjon i C_{max} for abakavir, og en times forsinkelse i t_{max} , men AUC var uforandret. Endringene i farmakokinetikken for abakavir vurderes ikke som klinisk relevante. I denne studien økte abakavir den gjennomsnittlige systemiske metadon clearance med 22 %. Induksjon av legemiddel metaboliserende enzymer kan derfor ikke utelukkes. Pasienter som behandles med metadon og abakavir må følges opp med tanke på abstinens symptomer som tyder på underdosering, og retitrering av metadon kan av og til være nødvendig.

Metadon kan fordoble serumnivåene av desipramin et CYP2D6 substrat. Hemming av CYP2D6 kan føre til økt plasmakonsentrasjon av legemidler gitt samtidig hvis disse metaboliseres via dette enzymet. Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, trisykliske antidepressiva (slik som klomipramin, nortriptylin og desipramin), fentiazin-nevroleptika (f.eks. perfenazin og tioridazin), risperidon, atomoksetin, visse Type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flekainid) og metoprolol.

Tamoksifen er en pro-drug som krever metabolsk aktivering via CYP2D6. Tamoksifen har en aktiv metabolitt, endoksifen, som dannes via CYP2D6 og som bidrar signifikant til effekten av tamoksifen. Hemming av CYP2D6 av metadon kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av endoksifen.

Farmakodynamiske interaksjoner

Opioidantagonister:

Naloxon og naltrexon motvirker effektene av metadon og forårsaker abstinens.

CNS-hemmende midler (f.eks. sedative midler som benzodiazepiner eller lignende legemidler): Samtidig bruk av opioider og legemidler med depressiv effekt på sentralnervesystemet (f.eks. sedative midler som benzodiazepiner eller lignende legemidler), øker risikoen for hypotensjon, sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Ved metadonbehandling fører metadon, som er en substans som elimineres langsomt, til en sakte toleranseutvikling, og hver doseøkning kan etter 1–2 uker forårsake symptomer på respirasjonsdepresjon. Dosejusteringene må derfor foretas med forsiktighet, og dosen økes gradvis ved nøye observasjon.

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

Peristaltikkhemming:

Samtidig bruk av metadon og peristaltikkhemmende legemidler (loperamid og difenoksyilat) kan føre til kraftig forstoppelse og økt CNS-hemmende effekt. Opioidanalgetika kan, i kombinasjon med antikolinerge legemidler, føre til kraftig forstoppelse eller paralytisk ileus, særlig ved langvarig bruk.

QT-forlengelse:

Metadon bør ikke kombineres med legemidler som gir forlenget QT-tid slik som antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fenotiaziner), antidepressiva (paroksetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hemmere:

Samtidig administrasjon av MAO-hemmere kan føre til kraftigere CNS-hemming, alvorlig hypotoni og/eller apné. Metadon skal ikke kombineres med MAO-hemmere eller brukes innen to uker etter slik behandling (se pkt. 4.3).

Serotonerge legemidler:

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon med petidin, monoaminoksidase (MAO)-hemmere og serotonerge legemidler som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCAs). Symptomene på serotonergt syndrom kan være endret mentalstatus, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Opioide analgetika forsinket den gastriske tømningen og gjør derfor prøveresultater invalide. Tilførsel av teknetium Tc 99m-disofenin til tynntarmen kan hindres, og plasma-amylase- og plasmalipaseaktiviteten kan økes fordi opioide analgetika kan forårsake konstriksjon i Sphincter Oddi, og dermed økt trykk på galleveiene. Dette fører til forsinket visualisering og likner derfor obstruksjon av gallegangen. Diagnostisk bestemmelse av disse enzymene kan derfor være usikker i opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt. Trykket i cerebrospinalvæsken kan økes. Effekten er sekundær til respirasjonsdepresjonsindusert karbondioksidretensjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data for bruk av metadon hos gravide kvinner viser ingen forhøyet risiko for medfødte misdannelser. Seponeringssymptomer og respiratorisk depresjon kan forekomme hos nyfødte av mødre som har vært kronisk behandlet med metadon under graviditeten. En QT-prolongerende effekt etter påvirkning av metadon under graviditeten kan ikke utelukkes og et 12-avlednings-EKG bør tas dersom den nyfødte har bradykardi, takykardi eller uregelmessig hjerterytme.

Data fra dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se 5.3). Det anbefales generelt ikke å detoksifisere pasienter, spesielt ikke etter 20. svangerskapsuke. Hvis mulig bør metadondosen reduseres like før og under fødselen på grunn av risiko for neonatal respiratorisk depresjon.

Amming

Metadon utskilles i små mengder i morsmelk. Ved avgjørelsen om å anbefale amming skal råd fra klinisk spesialist tas med i betraktning. Det skal vurderes hvorvidt kvinnen står på en stabil vedlikeholdsdose av metadon, samt mulig fortsatt bruk av ulovlige substanser. Dersom amming vurderes, skal dosen av metadon være så lav som mulig. Forskrivere skal gi råd til kvinner som ammer om å overvåke spedbarnet for sedasjon og pusteproblemer, og søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom dette inntreffer. Selv om mengden metadon som skilles ut i morsmelk ikke er tilstrekkelig til å fullstendig undertrykke abstinenssymptomer hos diende spebarn, kan det dempe alvorlighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Dersom det er nødvendig å avbryte ammingen, bør det gjøres gradvis, siden brå avvenning kan gi økte abstinenssymptomer hos spedbarnet.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende potensielle effekter av metadon på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metadon påvirker psykomotoriske funksjoner inntil pasienten er stabilisert på et egnet nivå. Bilkjøring og bruk av maskiner skal derfor ikke skje før pasienten har vært stabil uten tegn til rusmiddelbruk i 6 måneder. Tidspunkt for når bilkjøring og bruk av maskiner kan gjenopptas, er svært pasientavhengig og må avgjøres av lege. Det henvises for øvrig til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling. Preparatets etanolinnhold (ca. 2,3 %) må også tas i betraktning, spesielt ved inntak av store volum.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene av metadonbehandling er hovedsakelig de samme som når en behandles med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, som observeres hos omtrent 20 % av pasientene som gjennomgår poliklinisk metadonbehandling, der legemiddelkontrollen ofte er utilfredsstillende.

Den alvorligste bivirkningen er respirasjonsdepresjon. Det kan opptre i løpet av stabiliseringsfasen. Det har forekommet respirasjonsstopp, sjokk og hjertestopp.

Bivirkningene som er oppført nedenfor, er klassifisert etter frekvens og systemorganklasse. Disse bivirkningene observeres oftere hos ikke-opioidtolerante personer. Frekvensgrupperingene er definert på følgende måte: 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).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent Vanlige Mindre vanlige	Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi Væskeretensjon 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 Ikke kjent	Lungeødem, respirasjonsdepresjon Sentral søvnapné-syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige	Kvalme, oppkast Forstoppelse

	Mindre vanlige	Xerostomi, glossitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Eufori, hallusinasjoner Dysfori, agitasjon, søvnløshet, desorientering, redusert libido Avhengighet
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
Øyesykdommer	Vanlige	Uklart syn, miose
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Sedasjon Hodepine, synkope
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Forbigående utslett, svette Pruritus, urtikaria, annet utslett og, i svært sjeldne tilfeller, blødende urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Vanlige Mindre vanlige	Tretthet Ødem i underekstremitetene, asteni, ødem
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Dyskinesi i gallegangene
Karsykdommer	Mindre vanlige	Ansiktsrødme, hypotensjon
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi, palpitasjoner, tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes er rapportert ved behandling med metadon, særlig ved 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, som ved substitusjonsbehandling er det et gradvis, progressivt bortfall av bivirkninger over en periode på flere uker. Imidlertid vedvarer ofte forstoppelse og svetting. Oversiktsstudier har vist at metadon substitusjonsbehandling har ekstremt få bivirkninger. Behandlingen har vist å være ikke-sederende.

Ved langvarig bruk oppstår avhengighet av morfintypen. Abstinenssymptomene er lignende de en ser for morfin eller heroin, men 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Alvorlig overdose er karakterisert av respirasjonssvikt, ekstrem søvnighet progredierende til stupor eller koma, maksimal konstriksjon av pupiller, slapp muskulatur, kald og klam hud og enkelte ganger bradykardi og hypotensjon. Tilfeller av encefalopati er rapportert. Hypoglykemi er rapportert. Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved metadonoverdose.

I alvorlige tilfeller av overdosering, særlig ved intravenøs administrasjon, kan apné, kardiovaskulær svikt, hjertestans og død oppstå.

Behandling

Åpne luftveier med assistert eller kontrollert ventilasjon må være sikret.

Opioide antagonist kan være nødvendig, men da metadon har en lang virketid (36-48 timer), og den mest brukte antagonist nalokson bare 1-3 timer, bør behandlingen med en slik korttids-virkende antagonist gjentas som nødvendig. En antagonist bør ikke gis dersom det ikke er kliniske tegn på respirasjonssvikt eller fare for bevissthetstap. Dersom pasienten er fysisk avhengig av narkotiske stoffer, vil administrasjon av en antagonist dose føre til akutte abstinenssymptomer. Bruk av antagonist på disse pasientene bør unngås, hvis mulig, og forbeholdt tilfeller med alvorlig respirasjonsdepresjon. Administrasjonen bør da gjøres med stor forsiktighet. Meget lite metadon fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07BC02

Metadon er en syntetisk potent kompetitiv opioid agonist som i likhet med morfin og heroin virker primært på μ -reseptorene som er antatt å være spesielt viktige for analgesi, eufori, respirasjonsdepresjon, toleranse og avhengighet. Andre virkningsmekanismer involverer autonome funksjoner som tarmbevegelse, hostereflekser, svetting og tonus i glatt muskulatur. Den viktigste virkningsmekanismen av terapeutisk verdi er analgesi og sedasjon, detoksifisering eller vedlikehold av narkotisk virkning.

Da metadon er en kompetitiv agonist med en sterk affinitet til μ -reseptorene, vil inntak av metadon redusere effekten av andre opioider som heroin.

Metadon i terapeutiske, perorale doser gir ikke subjektiv eufori eller kliniske adferdsforandringer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metadon blir hurtig absorbert etter peroral administrasjon, men gjennomgår en betydelig førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengeligheten er over 80 %. Steady state-konsentrasjoner oppnås innen 5-7 dager. Metadon kan måles i plasma innen 30 minutter etter peroralt inntak, og når maksimum konsentrasjon etter ca 4 timer.

Distribusjon

Metadon er vidt distribuert i vev, distribusjonsvolum: 5 l/kg, krysser placenta og blir utskilt i brystmelk. Protein binding: ca 90 %, men med store individuelle forskjeller. Metadon bindes hovedsakelig til alfa-glykoproteinsyre, men også til albumin og andre plasma- og vevsproteiner. Plasma: fullblodsforholdet er rundt 1:3. Det distribueres til vevet med høyere konsentrasjoner i leveren, lungene og nyrene enn i blodet.

Biotransformasjon

Katalyseres hovedsakelig av CYP3A4, men CYP2D6 og CYP2B6 er også involvert, men i mindre omfang. Metabolismen foregår hovedsakelig ved N-demetylisering, som produserer de viktigste metabolittene: 2-etylidin, 1,5-dimetyl-3,3 -difenylypyrrolidin (EDDP) og 2-etyl-5-metyl-3,3-difenylyl-1-pyrrolidin (EMDP), som begge er inaktive. Hydroksylering til metanol etterfulgt av N-demetylisering

til normetadol forekommer også i et visst omfang. Andre metabolske reaksjoner forekommer også, og minst åtte andre metabolitter er kjent.

Eliminasjon

Halveringstid: Verdier mellom 15-60 timer er rapportert, men det er store inter-individuelle variasjoner. Relativt kort halveringstid er sett i studier ved kronisk administrasjon av metadon, delvis grunnet autoinduksjon av eliminasjonen.

Plasmaclearance er ca. 2 ml/min/kg. Omtrent 20–60 % av dosen elimineres i urin i løpet av 96 timer (ca. 33 % i uendret form, ca. 43 % som EDDP og ca. 5–10 % som EMDP). Forholdet mellom EDDP og umodifisert metadon er vanligvis mye høyere i urinen hos pasienter som får metadonbehandling, sammenlignet med normale overdoser. Eliminering av uendret metadon i urinen er pH-avhengig og øker med økende surhetsgrad i urinen. Ca. 30 % av dosen elimineres i fæces, men denne prosentandelen vil vanligvis reduseres ved høyere doser. Ca. 75 % av den generelle elimineringen er ukonjugert.

Spesielle populasjoner

Det er ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken hos menn og kvinner. Clearance av metadon reduseres kun i noen grad hos eldre (> 65 år).

På grunn av økt eksponering bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Metadon i høye doser forårsaket misdannelser hos marmot (ekorndyrfamilien), hamstere og mus, hvor de fleste rapporter var på eksencefali og defekter i sentralnervesystemet. Rachischis i den cervicale region er i noen tilfeller funnet hos mus. Mangel på lukking av nevrالرrør ble funnet hos kyllingfostre. Metadon var ikke teratogent i rotter og kaniner. Hos rotter er det sett reduserte kullstørrelser, og øket dødelighet, vekstretardasjon, neurologiske atferdseffekter og redusert hjernevekt ble funnet hos avkommet. Redusert forbening av ekstremiteter, sternum og skalle er funnet hos mus, samt redusert kullstørrelse. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Metylparahydroksybenzoat
Etanol
Natriumsitrat
Sitronsyre, vannfri
Sakkarinnatrium
Maskeringssmak
Solbær/eplesmak
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 mg/ml mikstur, oppløsning leveres i 30 ml, 50 ml, 100 ml eller 150 ml brune plastflasker (PET):

Pakningsstørrelser: 15 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml, 35 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml,

55 ml, 60 ml, 65 ml, 70 ml, 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml,

110 ml, 120 ml, 130 ml, 140 ml og 150 ml.

Enkeltflasker eller pakninger med 3 eller 7 flasker.

2 mg/ml mikstur, oppløsning leveres i 30 ml, 50 ml eller 100 ml brune plastflasker (PET):

Pakningsstørrelser: 30 ml, 35 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml, 55 ml, 60 ml, 65 ml, 70 ml, 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml og 100 ml.

Enkeltflasker eller pakninger med 3 eller 7 flasker.

5 mg/ml mikstur, oppløsning leveres i 30 ml eller 50 ml brune plastflasker (PET):

Pakningsstørrelser: 14 ml, 16ml, 18 ml, 20 ml, 22 ml, 24 ml, 26 ml, 28 ml, 30 ml, 32ml,34 ml, 36 ml, 38 ml, 40 ml, 42 ml, 44 ml, 46 ml, 48 ml og 50 ml.

Enkeltflasker eller pakninger med 3 eller 7 flasker.

Metadon dne mikstur, oppløsning leveres med barnesikker, forseglet skrukork; PP kapsel med LDPE innlegg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

dne pharma as
Karihaugveien 22
1086 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/ml: 04-2423

2 mg/ml: 11-8175

5 mg/ml: 04-2424

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1 mg/ml og 5 mg/ml: 05.04.2005. 2 mg/ml: 20.12.2011.

Dato for siste fornyelse: 1 mg/ml og 5 mg/ml: 06.04.2010. 2 mg/ml: 19.07.2016

10. OPPDATERINGSDATO

11.05.2023