

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose (50 ml mikstur) inneholder 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.

Hjelpestoffer med kjent effekt: sukrose (11 g/dose), glukose, metylparahydroksybenzoat (E 218).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning med bringebærlukt og -smak.

Osmolalitet: ca. 920 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet, 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.

Dosering

Doseringen skal være individuell og tilpasses den enkelte pasient.

Vanlig innledende dose er 10-30 mg. For pasienter med høy opioidtoleranse er startdosen 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 daglig, men enkelte kan trenge høyere doser. Dosen bestemmes etter klinisk vurdering, understøttet av overvåking av plasmanivå. Anbefalt plasmanivå ved steady state etter 24 timer er 600–1200 nmol/liter (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 daglig (med mindre nasjonale retningslinjer anbefaler annet). Årsaken til denne dosebegrensningen er en økt frekvens av QT-forlengelse, torsades de pointes og tilfeller av hjertestans ved høyere doseområder (se pkt. 4.4). Høye doser kan også føre til lav grad av (men uønsket) eufori i et par timer etter den daglige dosen. Høyere doser kan være nødvendig hos pasienter som får samtidig behandling med CYP3A4-enzyminduktorer (f.eks. HIV-pasienter). Doser >150 mg bør administreres med forsiktighet, siden det er individuelle variasjoner i den induserende effekten (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienten skal observeres ved doseøkninger slik at uønskede reaksjoner kan oppdages. Pasienten har stigende serumnivå i inntil to timer, og det er viktig at tegn på overdosering eller andre alvorlige/ubehagelige reaksjoner oppdages.

En del pasienter utvikler autoinduksjon, som resulterer i at legemidlet metaboliseres raskere i kroppen. I slike tilfeller må dosen økes én eller flere ganger for å opprettholde optimal effekt.

Dersom pasienten har fått kombinasjonsbehandling med agonist/antagonist (f.eks. buprenorfin), bør dosen reduseres gradvis når metadonbehandlingen igangsettes. Dersom metadonbehandlingen avbrytes og en overgang til sublingval buprenorfin planlegges (spesielt i kombinasjon med nalokson), bør metadondosen først reduseres til 30 mg daglig for å unngå abstinenssymptomer forårsaket av buprenorfin/nalokson.

Forsiktighet må utvises etter administrering til eldre eller syke pasienter. Pasienter med hypotyreoidisme, myksødem, uretrastriktur, astma eller redusert lungevolum eller prostatahypertrofi må få lavere startdose.

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Kronisk virushepatitt er vanlig hos rusmisbrukere. Forsiktighet bør utvises dersom metadon må brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med levercirrhose er metabolismen forsinket og førstepassasjeeffekten er nedsatt. Dette kan føre til høyere plasmanivåer av metadon. En lavere metadondose enn anbefalt bør administreres, og den kliniske responsen til pasienten bør være veiledende for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av metadon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringsintervallet bør forlenges til minst 32 timer hvis glomerulær filtrasjon (GFR) er 10–50 ml/minutt, og til minst 36 timer hvis GFR er lavere enn 10 ml/minutt.

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

Dersom behandlingen må seponeres, bør dette skje ved gradvis dosereduksjon. Dosen kan reduseres relativt raskt i begynnelsen, men dosereduksjonen må være langsam i slutfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Det henvises for øvrig til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

Administrasjonsmåte

Kun til peroral administrering. Legemidlet skal ikke injiseres.

4.3 Kontraindikasjoner

Respirasjonsdepresjon.

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

Akutt obstruktiv luftveissykdom.

Samtidig administrering av MAO-hemmere, eller administrering 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 daglig). Metadon bør administreres med forsiktighet hos 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

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

Forsiktighetsregler ved bruk av metadon er som for opioider generelt.

Problematiske opioidbruk (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 Nordic Drugs kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk 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, kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respirasjonsreserve, hypoksi eller hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert enkelt tilfelle må vurderes individuelt.

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

Samtidig behandling med narkotiske antagonist 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 dosetitreringsperioden må pasienten observeres etter administrering for å oppdage enhver unormal reaksjon eller bivirkning. Pasienten vil ha økte serumnivåer i opptil to timer, og det er viktig at tegn på overdose eller andre farlige/alvorlige reaksjoner kan registreres.

Ved nedsatt lever- og nyrefunksjon må metadon brukes med forsiktighet. Metabolismen av metadon kan bli redusert ved nedsatt leverfunksjon, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). En lavere startdose skal administreres til pasienter med hypotyreoidisme, myksødem (legemidlet kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon og forlenget CNS-depresjon), nedsatt nyre- (økt risiko for kramper) og leverfunksjon (opioider metaboliseres i leveren), astma eller redusert lungevolum (legemidlet kan redusere respirasjonsfrekvensen og øke luftveismotstanden), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (legemidlet 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, fatigue, 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)

Særlig forsiktighet må utvises ved mulige hodeskader eller tilstander som omfatter økt intrakranielt trykk. Metadon bør ikke brukes hos pasienter med intestinal pseudoobstruksjon, akutt mage- 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 med kardiovaskulær sykdom har økt risiko for hypotensjon og synkope.

Dette legemidlet inneholder 11 g sukrose og 2,5 g glukose per dose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet. Dette bør også tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus. Metadon Nordic Drugs inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218) som kan forårsake allergiske reaksjoner, muligens forsinket.

Pediatrisk populasjon

Barn er mer sensitive enn voksne, og forgiftning kan derfor oppstå ved svært lave doser. For å unngå at barn får i seg metadon ved et uhell når det brukes hjemme, bør metadon oppbevares på et trygt sted, utilgjengelig for barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

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

CYP3A4-enzyminduktorer: Metadon er et CYP3A4-substrat (se pkt. 5.2). Ved induksjon av CYP3A4 vil metadonclearance øke og plasmanivåene reduseres. Induktorer av dette enzymet (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, deksametason, prikkperikum (*hypericum perforatum*)) kan indusere 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 induktoren administreres etter at metadonbehandlingen er påbegynt. Det er rapportert om abstinenssymptomer som følge av slike interaksjoner, og det kan derfor være nødvendig å øke metadondosen. Hvis behandling med en CYP3A4-induktor avbrytes, bør metadondosen reduseres.

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

Legemidler som påvirker surhetsgrad i urinen: Metadon er en svak base. Substanser som gjør urinen surere (som ammoniumklorid og askorbinsyre) kan øke renal clearance av metadon. Pasienter som behandles med metadon, anbefales å unngå preparater som inneholder ammoniumklorid.

Samtidig behandling av HIV-infeksjon: Enkelte proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritanovir/sakinavir) ser ut til å redusere serumnivået av metadon. Når ritanovir administreres alene er det vist en dobling av AUC for metadon. Plasmanivåene av zidovudin (en nukleosidanalogue) øker ved bruk av metadon etter både peroral og intravenøs administrering av zidovudin. Dette er mer uttalt når zidovudin gis peroralt enn intravenøst. Denne effekten forårsakes trolig ved hemming av glukoronideringen av zidovudin, og dermed redusert clearance av zidovudin. Under behandling med metadon skal pasientene overvåkes nøye for tegn på toksisitet forårsaket av zidovudin. Det kan derfor være nødvendig å redusere dosen av zidovudin. På grunn av gjensidige interaksjoner mellom zidovudin (en CYP3A4-induktor) og metadon, kan typiske symptomer på opioidabstinens utvikles ved samtidig bruk (hodepine, myalgi, fatigue og irritabilitet).

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

Metadon kan doble serumnivåene av desipramin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Opioidantagonister: Nalokson og naltrekson motvirker effektene av metadon og forårsaker abstinens.

CNS-hemmende midler: Legemidler med sedativ effekt på sentralnervesystemet kan føre til økt respirasjonsdepresjon, hypotensjon, sterk sedasjon eller koma. Det kan derfor være nødvendig å redusere dosen av det ene eller begge legemidlene. 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 gjøres med forsiktighet, og dosen økes gradvis under nøye observasjon.

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

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

Serotonergiske legemidler: Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon med petidin, monoaminoksidasehemmere (MAO) og serotoninmidler som selektive serotoninreopptakshemmer (SSRI), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Symptomene på serotonergt syndrom kan inkludere endret mental status, autonom instabilitet, nevrologiske abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

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

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

Opioidanalgetika forsinket gastrisk tømming og gjør derfor prøveresultater ugyldige. Tilførsel av teknetium Tc 99m-disofenin til tynntarmen kan forhindres, og amylase- og lipaseaktiviteten i plasma kan øke fordi opioidanalgetika kan forårsake konstriksjon i Oddis sfinkter og økt trykk i galleveiene. Dette fører til forsinket visualisering og likner derfor en obstruksjon av gallegangen. Den diagnostiske nytten av å bestemme disse enzymene kan derfor være usikker i opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt. Trykket i cerebrospinalvæsken kan øke. Effekten er sekundær til karbondioksidretensjon induert av respirasjonsdepresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En begrenset mengde data på bruk av metadon hos gravide kvinner viser ingen forhøyet risiko for medfødte misdannelser. Seponeringssymptomer/respirasjonsdepresjon kan forekomme hos nyfødte av mødre som har fått kronisk behandling med metadon under graviditeten. En QT-forlengende effekt etter at moren har vært eksponert for metadon under graviditeten kan ikke utelukkes, og EKG med 12 avledninger bør foretas dersom den nyfødte har bradykardi, takykardi eller uregelmessig hjerterytme, siden. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det anbefales generelt ikke å detoksifisere pasienten, spesielt ikke etter 20. svangerskapsuke, men å fortsette substitusjonsbehandling med metadon. Bruk av metadon like før og under fødselen anbefales ikke på grunn av risiko for respirasjonsdepresjon hos den nyfødte.

Amming

Metadon utskilles i morsmelk i små mengder. 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 spedbarn, kan det dempe alvorlighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Dersom det er nødvendig å avbryte ammingen, bør det gjøres gradvis, siden brå avvenning kan gi økt abstinenssymptomer hos spedbarnet.

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 eller bruk av maskiner bør derfor ikke skje før pasienten er stabilisert og har vært uten tegn på misbruk i de siste seks månedene. Hvor snart pasienten er i stand til å kjøre og bruke maskiner varierer mye fra person til person og må bestemmes av legen. Se nasjonale retningslinjer for metadonbehandling for ytterligere informasjon.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene av metadonbehandling er hovedsakelig de samme som ved behandling med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, som er sett hos ca. 20 % av pasientene som gjennomgår poliklinisk metadonbehandling, der legemiddelkontrollen ofte er utilfredsstillende.

Den alvorligste bivirkningen er respirasjonsdepresjon, som kan oppstå under stabiliseringsfasen. Apné, sjokk og hjerrestans har forekommet. Bivirkningene som er angitt nedenfor, forekommer oftere hos personer som ikke er opioidtolerante.

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Reversibel trombocytopeni er rapportert hos opioidpasienter med kronisk hepatitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon	Anoreksi		Hypokalemi Hypomagnesemi Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser		Eufori Hallusinasjoner	Dysfori Agitasjon Insomni Desorientering Nedsatt libido		Avhengighet
Nevrologiske sykdommer		Sedasjon	Hodepine Synkope		
Øyesykdommer		Tåkesyn Miose			
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjertesykdommer				Bradykardi Palpitasjoner	

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
				Tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes er rapportert ved metadon-behandling, særlig ved høye doser	
Karsykdommer			Ansiktsrødme Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Lungeødem Respirasjons-depresjon		Sentralt søvnapné syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Obstipasjon	Munntørrehet Glossitt		
Sykdommer i lever og galleveier			Dyskinesi i gallegangen		
Hud- og underhudssykdommer		Forbigående utslett Svette	Pruritus Urtikaria Andre utslett og i svært uvanlige tilfeller blødende urtikaria		
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon Antidiuretisk effekt		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Nedsatt potens Amenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue	Ødem i nedre ekstremiteter, Asteni Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning			

Ved langvarig bruk av metadon, som ved substitusjonsbehandling, forsvinner bivirkningene gradvis og progressivt over en periode på flere uker. Forstoppelse og svette vedvarer imidlertid ofte.

Langvarig bruk metadon kan føre til morfinlignende avhengighet. Abstinenssymptomene ligner de som observeres for morfin eller heroin, men er imidlertid 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 døsighet som utvikles til stupor eller koma, maksimal konstriksjon av pupiller, slapp muskulatur, kald og klam hud og enkelte ganger bradykardi og hypotensjon. I alvorlige tilfeller av overdosering, særlig ved intravenøs administrering, kan apné, kardiovaskulær svikt, hjerrestans og død forekomme. Hypoglykemi har blitt rapportert. Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved metadonoverdose.

Behandling: Sikre åpne luftveier med assistert eller kontrollert ventilasjon. Opioidantagonister kan være nødvendig, men siden metadon har lang virketid (36-48 timer), og den mest brukte antagonist nalokson bare 1-3 timer, bør behandlingen med en slik korttidsvirkende antagonist gjentas hvis nødvendig. En antagonist bør ikke gis dersom det ikke er tegn på respirasjonssvikt eller bevissthetstap. Dersom pasienten er fysisk avhengig av narkotiske stoffer, kan administrering av en antagonist føre til akutte abstinenssymptomer. Bruk av antagonister hos disse pasientene bør unngås, hvis mulig. Dersom det likevel er nødvendig å administrere en antagonist på grunn av alvorlig respirasjonsdepresjon, skal det utvises særlig forsiktighet og antagonistdosen bør være lav ved mistenkt metadonforgiftning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07B C02

Metadon er et narkotisk analgetikum som tilhører samme gruppe som morfin. Substansen har en agonistisk effekt på opioidreseptorene i hjernen, beinmargen og nervesystemet, med høy affinitet til my-reseptorer og noe affinitet til delta- og kappa-reseptorer. Metadon virker på samme måte som morfin, men har en mindre sedativ effekt. Bruk av metadon kan redusere eller eliminere effektene av andre opiat. Metadon kan i nøye titrert dose gis peroralt uten å gi noen eufori, men kun en "normal" tilstand i 24-32 timer, etterfulgt av gradvis økning av seponeringssymptomer, med mindre det gis en ny dose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metadon absorberes raskt etter peroral administrering, men gjennomgår en betydelig førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengeligheten er > 80 %. Steady state-konsentrasjoner oppnås innen 5-7 dager.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 5 liter/kg. Proteinbindinger er opptil 90 %, men med store individuelle forskjeller. Metadon bindes hovedsakelig til alfa-1-glykoproteinsyre, men også til albumin og andre plasma- og vevsproteiner. Fullblodforholdet i plasma er ca. 1:3. Metadon distribueres til vev, med høyere konsentrasjoner i lever, lunger og nyrer enn i blodet.

Biotransformasjon

Katalyseres hovedsakelig via CYP3A4, men CYP2D6 og CYP2B6 er også involvert i mindre omfang. Metabolismen foregår hovedsakelig ved N-demetylering, som gir 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 foregår også til en viss grad. Andre metabolske reaksjoner forekommer også, og minst åtte andre metabolitter er kjent.

Eliminasjon

Halveringstid: Enkelt dose 10-25 timer. Gjentatt dosering: 13-55 timer. Plasmaclearance er ca. 2 ml/minutt/kg. Cirka 20-60 % av dosen elimineres i urinen 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 enn ved vanlig overdosering. Eliminering av umodifisert metadon i urinen er pH-avhengig og øker med økende surhetsgrad i urinen. Cirka 30 % av dosen elimineres via feces, men denne andelen reduseres vanligvis ved høyere doser. Cirka 75 % av total eliminering er ukonjugert.

Spesielle populasjoner

Det er ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom menn og kvinner. Eliminering 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 fødselsdefekter hos murmeldyr, hamster og mus, der de fleste rapportene gjaldt eksencefali og defekter i sentralnervesystemet. Det er sett noen tilfeller av rakiskisis (nevralrørsdefekter) i cervikalområdet hos mus. Hos kyllingembryo ble det funnet manglende lukking av nevralrøret. Metadon er ikke teratogent hos rotte eller kanin. Det er sett redusert antall avkom hos rotte og økt mortalitet, vekstretardasjon, nevrologiske atferdseffekter og redusert hjernevekt hos avkom. Redusert forbeining av ekstremiteter, sternum (brystbeinet) og kranium er funnet hos mus, samt redusert kullstørrelse. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Sukrose
Glukosemonohydrat
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Brangebæraroma
Vann

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)

Plastflaske med barnesikret kork av polyetylen.
Flasken inneholder 50 ml mikstur, oppløsning. Enkeltpakninger eller pakninger med 7 flasker.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Drugs AB
Postboks 30035
SE-200 61 Limhamn
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 14-10148
15 mg: 14-10152
20 mg: 14-10149
25 mg: 14-10150
30 mg: 14-10151
35 mg: 14-10154
40 mg: 14-10153
45 mg: 14-10155
50 mg: 14-10156
55 mg: 14-10157
60 mg: 14-10158
70 mg: 14-10159
80 mg: 14-10160
90 mg: 14-10161
100 mg: 14-10162
110 mg: 14-10163
120 mg: 14-10164
130 mg: 14-10165
140 mg: 14-10166
150 mg: 14-10167
160 mg: 14-10168
170 mg: 14-10169
180 mg: 14-10170
190 mg: 14-10171
200 mg: 14-10172

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2014

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2015

10. OPPDATERINGSDATO

07.07.2023