

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metadon Abcur 5 mg tabletter
Metadon Abcur 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg: 1 tablett inneholder 5 mg metadonhydroklorid (methadoni hydrochloridum).
10 mg: 1 tablett inneholder 10 mg metadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

5 mg: 1 tablett inneholder 79 mg laktosemonohydrat.
10 mg: 1 tablett inneholder 158 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

5 mg: Hvit til offwhite, rund, flat tablett med skråkant, konkav med delestrek på den ene siden og preget med M5 på den andre siden, tablettens dimensjon er 7 x 2,5 mm.

10 mg: Hvit til offwhite, rund, flat tablett med skråkant, med delestrek på den ene siden og preget med M10 på den andre siden, tablettens dimensjon er 9 x 3,1 mm.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling av opioidavhengige pasienter, sammen med medisinsk og psykologisk behandling og sosial rehabilitering. Behandling av sterke kroniske smerter, som kun kan håndteres på en tilfredsstillende måte med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Smertetilstander

Dosering bør tilpasses og vurderes individuelt ut fra effekten hos den enkelte pasient.

Følgende doseringsanbefalinger bør kun anses som forslag til tilnærminger ved oppstart av behandling med Metadon Abcur og må justeres ut fra individuelle behov for smertelindring. For raskere å oppnå fullstendig analgetisk effekt kan Metadon Abcur innledningsvis gis med kortere doseringsintervall i en begrenset periode.

Dosering hos pasienter som ikke tidligere har fått opioider:

Ved bruk av metadon peroralt hos pasienter som ikke allerede har fått behandling med opioider, er vanlig startdose 5 mg metadon 1-3 ganger daglig. Deretter titreres dosen langsomt til effekt. Titreringen bør fortsette over flere uker. Startdosen bør evalueres nøye før doseøkningen startes.

Risikoen for svært alvorlige hjertebivirkninger er doseavhengig, og den daglige metadondosen bør derfor vanligvis ikke overskride 100 mg daglig. Behandling med høyere doser bør kun utføres av leger med omfattende erfaring fra metadonbehandling.

Hyppigere administrering kan være nødvendig for å opprettholde tilstrekkelig analgetisk effekt ved oppstart av metadonbehandling. Ved slik administrering kreves det ekstrem forsiktighet for å vurdere effekten av behandlingen og for å unngå overdosering, tatt i betraktning den lange eliminasjonshalveringstiden for metadon.

Det er en økt risiko for alvorlige bivirkninger ved gjentatt dosering, spesielt hos pasienter som ikke tidligere har fått behandling med opioider.

Dosering hos pasienter som tidligere har fått opioider:

Startdose: 5-20 mg metadon 2-3 ganger daglig. Deretter titrerer dosen langsomt i trinn på 5 mg til en maksimal daglig dose på 100 mg. Ved behov kan 5 mg eller 10 mg tabletter erstattes eller kombineres med Metadon Abcur 20 mg eller 40 mg tabletter.

Risikoen for svært alvorlige hjertebivirkninger er doseavhengig, og den daglige metadondosen bør derfor vanligvis ikke overskride 100 mg daglig. Behandling med høyere doser bør kun utføres av leger med omfattende erfaring fra metadonbehandling.

Hyppigere administrering kan være nødvendig for å opprettholde tilstrekkelig analgetisk effekt ved oppstart av metadonbehandling. Ved slik administrering kreves det ekstrem forsiktighet for å vurdere effekten av behandlingen og for å unngå overdosering, tatt i betraktning den lange elimineringshalveringstiden for metadon.

Eldre

Behandling hos eldre bør gjøres med forsiktighet og med en lavere startdose.

Pediatrisk populasjon

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

Andre tilstander

Pasienter med hypotyreoidisme, myksødem, ureterstriktur, astma eller redusert lungevolum eller prostatahypertrofi må få en lavere startdose.

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises dersom MetadonAbcur må brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med leverchirroze er metabolismen forsinket og førstepassasjeeffekten er nedsatt. Dette kan føre til høyere plasmakonsentrasjoner av metadon. Metadon Abcur bør administreres med en lavere dose enn anbefalt, og pasientens kliniske respons bør være veiledende for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av metadon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringsintervallene bør forlenges til minst 32 timer hvis GFR er 10-50 ml/minutt og til minst 36 timer hvis GFR er < 10 ml/minutt.

Vedlikeholdsbehandling ved opioidavhengighet

Vanlig startdose er 10-30 mg. Hos pasienter med høy opioidtoleranse er startdosen 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 inntil pasienten ikke lenger har noen rusavhengighet og ikke viser kliniske tegn på effekter på psykomotorisk funksjon eller abstinenssymptomer. Vanlig dose er 60-120 mg metadon daglig, men enkelte kan ha behov for høyere doser. Doseringen bestemmes ut fra klinisk vurdering, understøttet av overvåking av serumnivåene. Anbefalt 24-timers serumnivå ved steady state er 600-1200 nmol/liter (200-400 ng/ml). Den kliniske vurderingen er svært viktig. Metadon administreres vanligvis én gang daglig. Ved hyppigere administrering er det risiko for akkumulering og overdosering. Doser > 150 mg daglig er svært uvanlig og bør så langt det er mulig unngås på grunn av økt risiko for QT-forlengelse, torsades de pointes og tilfeller av hjertestans.

Pasienten bør observeres i forbindelse med doseøkninger, slik at utilsiktede reaksjoner kan oppdages. Pasientens serumnivå øker i inntil to timer, og det er viktig at tegn på overdosering eller andre alvorlige/ubehagelige reaksjoner oppdages.

Noen pasienter utvikler autoinduksjon, som fører til en raskere omsetning av legemidlet i kroppen. I slike tilfeller bør dosen økes én eller flere ganger for å opprettholde optimal effekt.

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

Eldre

Forsiktighet må utvises ved administrering hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

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

Andre tilstander

Pasienter med hypotyreoidisme, myksødem, ureterstriktur, astma eller redusert lungevolum eller prostatahypertrofi må få en lavere startdose.

Nedsatt leverfunksjon

Kronisk viral hepatitt er vanlig hos rusavhengige. Forsiktighet bør utvises dersom Metadon Abcur må brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med leverchirrose er metabolismen forsinket og førstepassasjeeffekten er nedsatt. Dette kan føre til høyere plasmakonsentrasjoner av metadon. Metadon Abcur bør administreres med en lavere dose enn anbefalt, og pasientens kliniske respons bør være veiledende for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av metadon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringsintervallene bør forlenges til minst 32 timer hvis GFR er 10-50 ml/minutt og til minst 36 timer hvis GFR er < 10 ml/minutt.

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

Dersom behandlingen må avbrytes bør dette gjøres ved at dosen reduseres gradvis. Dosen kan reduseres forholdsvis raskt i begynnelsen, men dosereduksjonen må gjøres langsomt i sluttfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun til oral bruk, og må ikke injiseres.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Metadon Abcur igangsettes, skal man bli enig med pasienten om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, i samsvar med retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for fortsatt behandling, vurdere seponering og, om nødvendig, justere dosen. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med metadon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Se nasjonale retningslinjer for metadonbehandling for ytterligere informasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Respirasjonsdepresjon.

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 er rapportert tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes ved behandling med metadon, spesielt ved høye doser (> 100 mg daglig). Metadon bør administreres med forsiktighet til pasienter med risiko for å utvikle forlenget QT-intervall, f.eks. ved:

- kjent QT-forlengelse i anamnesen
- avansert hjertesykdom
- samtidig behandling med legemidler som kan forårsake QT-forlengelse
- samtidig behandling med CYP3A4-hemmere
- iskemisk hjertesykdom og leversykdom
- elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi eller hypomagnesemi).

EKG bør monitoreres hos alle pasienter før oppstart av analgetikabehandling, samt ved steady state dersom det samtidig foreligger andre risikofaktorer for QT-forlengelse, og hos eldre pasienter når metadondosen overskrider 50 mg daglig. EKG bør også monitoreres hos alle pasienter før oppstart av behandlingen og ved steady state før metadondosen økes til > 100 mg daglig.

Problematiske opioidbruk (misbruk og avhengighet)

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

Nøye overvåking av pasienter anbefales, spesielt ved behandlingsstart og i tidlige stadier av behandlingen, da pasienter kan utvikle tegn på legemiddelavhengighet og/eller misbruk.

Regelmessige konsultasjoner bør vurderes i tidlige stadier av behandlingen, for å sikre god pasientetterlevelse og for å vurdere potensiell legemiddelavhengighet/misbruk hos høyrisikopasienter.

Forholdsreglene ved bruk av metadon er de samme som de som gjelder for opiater generelt.

Når det brukes til behandling av smerte, kan gjentatt bruk av Metadon Abcur føre til problematisk opioidbruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Før behandling med Metadon Abcur igangsettes og under behandlingen, skal man bli enig med pasienten (se pkt. 4.2) om behandlingsmål og en seponeringsplan. Før og under behandlingen skal pasienten også informeres om risikoene for og tegn på problematisk opioidbruk. Pasienten skal rådes til å kontakte legen hvis disse tegnene oppstår.

Misbruk eller tilsiktet misbruk av Metadon Abcur 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, alvorlig obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi og hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert tilfelle må vurderes individuelt.

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

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

Samtidig bruk av Metadon Abcur og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Metadon Abcur 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 narkotiske antagonist eller med en kombinert agonist/antagonist bør unngås (med unntak av behandling av overdosering), fordi dette kan forårsake abstinenssymptomer hos pasienter som er fysisk avhengige.

I begynnelsen av doseøkingsperioden må pasienten overvåkes etter administrering for å oppdage eventuelle unormale reaksjoner eller bivirkninger. Pasienten vil ha økte serumnivåer i opptil to timer, og det er viktig at alle eventuelle overdosereaksjoner eller andre farlige/alvorlige reaksjoner oppdages.

Metadon bør brukes med forsiktighet ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Metabolismen av metadon kan være redusert ved nedsatt leverfunksjon, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). En lavere startdose må gis til pasienter med hypotyreoidisme, myksødem (legemidlet kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon og langvarig CNS-depresjon), nedsatt nyrefunksjon (økt risiko for krampeanfall), nedsatt leverfunksjon (opioider metaboliseres i leveren), astma eller redusert lungevolum (legemidlet kan hemme respirasjonsreflekse og øke motstanden i luftveiene), ureterstriktur 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, utmattelse, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

Det må utvises særlig forsiktighet ved mulig hodeskade eller ved tilstander som omfatter økt intrakranielt trykk. Metadon bør ikke brukes hos pasienter med intestinal pseudoobstruksjon, akutt abdominal sykdom og inflammatorisk tarmsykdom.

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

Eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom har økt risiko for hypotensjon og synkope.

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).

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrik 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, skal metadon oppbevares på et trygt sted som er utilgjengelig for barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

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

CYP3A4-induktorer: Metadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). Induksjon av CYP3A4 øker eliminasjonen av metadon og fører til reduksjon i plasmanivåene. Substanser som induserer dette enzymet (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, deksametason, *Hypericum perforatum* (prickperikum/johannesurt)) kan indusere levermetabolismen. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og AUC ble f.eks. redusert med henholdsvis 48 % og 57 % etter tre ukers behandling med 600 mg efavirenz daglig hos pasienter som ble behandlet med metadon (35-100 mg daglig).

Konsekvensene av enzyminduksjon er mer uttalte dersom induktoren administreres etter at behandlingen med metadon har startet. Det er rapportert abstinenssymptomer som følge av slike interaksjoner, og det kan derfor være nødvendig å øke metadondosen. Dersom behandling med en CYP3A4-induktor avsluttes, bør metadondosen reduseres.

CYP3A4-hemmere: Metadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). Hemming av CYP3A4 reduserer eliminasjonen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hemmere (f.eks. kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, fluvoksamin, cimetidin, nefazodon og telitromycin) kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av metadon. Ved samtidig fluvoksaminbehandling er det vist en økning på 40-100 % i forholdet mellom serumkonsentrasjonen og metadondosen. Dersom disse legemidlene forskrives til pasienter som får vedlikeholdsbehandling med metadon, bør en være klar over risikoen for overdosering.

Fluoksetin øker konsentrasjonen av R-metadon ved å hemme CYP2D6.

Legemidler som påvirker surhetsgraden i urinen: Metadon er en svak base. Substanser som øker surhetsgraden i urinen (som ammoniumklorid og askorbinsyre) kan øke renal clearance av metadon. Pasienter som behandles med metadon bør anbefales å unngå produkter som inneholder ammoniumklorid (salmiak).

Samtidig behandling av HIV-infeksjon: Noen proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/sakinavir) ser ut til å redusere serumnivåene av metadon. Når ritonavir administreres alene er det sett en 50 % reduksjon av AUC for metadon. Plasmanivåene av

zidovudin (en nukleosidanalogs) øker ved bruk av metadon, ved både peroral og intravenøs administrering av zidovudin. Dette er mer uttalt når zidovudin gis peroralt enn intravenøst. Disse observasjonene forårsakes sannsynligvis av en hemming av zidovudinglukuronideringen og dermed redusert eliminering av zidovudin. Ved behandling med metadon må pasientene overvåkes nøye for tegn på toksiske effekter forårsaket av zidovudin, og det er mulig at dosen av zidovudin må reduseres.

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

Metadon kan fordoble serumnivåene av desipramin, et substrat for CYP2D6. Hemming av CYP2D6 kan føre til økt plasmakonsentrasjon av legemidler som administreres samtidig og som metaboliseres via disse enzymene. Dette omfatter noen trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin, nortriptylin og desipramin), fentiazin-nevroleptika (f.eks. perfenazin og tioridazin), risperidon, atomoksetin, noen typer 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flekainid) og metoprolol. Tamoksifen er et prodrug som krever metabolsk aktivering via CYP2D6. Tamoksifen har en viktig 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: Nalokson og naltrekson motvirker effekten av metadon og forårsaker abstinens.

CNS-hemmende legemidler: Legemidler med en 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. Metadon er en substans som elimineres langsomt, og metadonbehandling fører til en langsom toleranseutvikling, og hver doseøkning kan forårsake symptomer på respirasjonsdepresjon etter 1-2 uker. Dosejusteringene må derfor gjøres med forsiktighet og dosen må økes gradvis under nøye observasjon.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Peristaltikkhemmende legemidler: Samtidig bruk av metadon og peristaltikkhemmende legemidler (loperamid og difenoksyilat) kan føre til kraftig obstipasjon og øke de CNS-hemmende effektene. I kombinasjon med antimuskarine legemidler kan opioidanalgetika gi kraftig obstipasjon eller paralytisk ileus, særlig ved langvarig bruk.

QT-forlengelse: Metadon bør ikke kombineres med legemidler som kan forlenge QT-intervallet, slik som antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner), antidepressiver (paroksetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hemmere: Samtidig administrering av MAO-hemmere kan føre til forsterket CNS-hemming, alvorlig hypotoni og/eller apné. Metadon bør ikke gis i kombinasjon med MAO-hemmere eller brukes innen to uker etter slik behandling (se pkt. 4.3).

Opioidanalgetika forsinket gastrisk tømning slik at enkelte prøveresultater kan bli uriktige. Passasjen av technetium Tc 99m-disofenin til tynntarmen kan bli hindret, og amylase- og lipaseaktiviteten i plasma kan økes fordi opioidanalgetika kan forårsake konstriksjon i Oddis sfinkter og økt trykk i gallegangen. Dette fører til forsinket visualisering og ligner dermed en obstruksjon av gallegangen. Den diagnostiske verdien av bestemmelsen av disse enzymene kan derfor være svekket i opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt. Trykket i cerebrospinalvæsken kan øke, og denne effekten er sekundær til karbondioksidretensjon induert av respirasjonsdepresjon.

Gabapentinoider: 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.

Serotonerge legemidler

Serotonerg syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon med petidin, monoaminoksidasehemmere (MAO) og serotonerge legemidler som selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), serotonin noradrenalin reopptakshemmer (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Symptomene på serotonerg syndrom kan inkludere endret mentalstatus, autonom instabilitet, nevrologiske abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En begrenset mengde data på bruk av metadon ved graviditet viser ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Seponeringssymptomer/respirasjonsdepresjon kan oppstå 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 et 12-avlednings-EKG bør tas dersom den nyfødte har bradykardi, takykardi eller uregelmessig hjerterytme. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Generelt anbefales det ikke detoksifisering av pasienten, spesielt ikke etter uke 20 av graviditeten, men heller gi vedlikeholdsbehandling med metadon. Bruk av metadon like før og rett etter fødsel anbefales ikke på grunn av risikoen 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.

Fertilitet:

I dyrestudier induserte metadon hemming av eggøsning hos hunnrotte, samt doseavhengig hemming av seksuell aktivitet hos hannrotte. Tilfeller av impotens hos menn er rapportert ved kronisk metadonbruk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metadon påvirker psykomotoriske funksjoner inntil pasienten er stabilisert på et egnet nivå. Pasienten bør derfor ikke kjøre bil eller bruke maskiner før stabilisering er oppnådd og pasienten har vært uten tegn til rusmiddelbruk i 6 måneder. Tidspunkt for når bilkjøring og bruk av maskiner kan gjenopptas, er svært individuelt og må avgjøres av lege. 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.

Den alvorligste bivirkningen er respirasjonsdepresjon, som kan oppstå under stabiliseringsfasen. Apné, sjokk og hjertestans har forekommet.

Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad ved bruk av følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra 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, søvnløshet, desorientering, nedsatt libido		avhengighet, humørendringer
Nevrologiske sykdommer		sedasjon	hodepine, synkope		
Øyesykdommer		uklart syn, miose			
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo			
Hjertesykdommer				bradykardi, palpitasjon, tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes er rapportert ved behandling med metadon, spesielt ved høye doser	hjertestans, ventrikelarytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi
Karsykdommer			ansiktsrødme, hypotensjon		postural hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			lungeødem, respirasjonsdepresjon		sentral søvnapné-syndrom
Gastrointestinale sykdommer	kvalme oppkast	obstipasjon	munntørrehet, glossitt		
Sykdommer i lever og galleveier			gallegangs-dyskinesi		

Organklassesystem	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 utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer		forbigående utslett, svetting	pruritus, urtikaria, annet utslett og i svært sjeldne tilfeller, blødende urtikaria		
Sykdommer i nyrer og urinveier			urinretensjon, antidiuretisk effekt		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			nedsatt potens, amenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue	ødem i under-ekstremitetene, asteni, ødem		plutselig død
Undersøkelser		vektøkning			

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 overdosering kjennetegnes ved respirasjonsdepresjon, ekstrem døsighet som utvikles til stupor eller koma, maksimal pupillekonstriksjon, slapphet i skjelettmuskulatur, kald og fuktig hud og noen ganger bradykardi og hypotensjon. Apné, kardiovaskulær svikt, hjerrestans og dødsfall samt sjeldne tilfeller av toksisk leukoencefalopati kan oppstå i alvorlige tilfeller av overdosering. Hypoglykemi har blitt rapportert.

Behandling: Sikre luftveiene ved assistert eller kontrollert ventilasjon.

Det kan være nødvendig å bruke opioidantagonister, men siden metadon har lang virketid (36-48 timer) og virketiden for den hyppigst brukte antagonist, nalokson, kun er 1-3 timer, må antagonistbehandlingen gjentas ved behov. Antagonister må ikke gis hvis det ikke er tegn på respirasjonssvikt eller bevisstløshet. Dersom pasienten er fysisk avhengig av narkotika kan administrering av en antagonist føre til akutte abstinenssymptomer. Hvis det er mulig bør bruk av antagonist unngås hos slike pasienter. Dersom det likevel er nødvendig å administrere antagonist på grunn av alvorlig respirasjonsdepresjon, må det utvises stor forsiktighet, og antagonistdosen må være lav ved mistanke om 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 μ -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 opioider. 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. Proteinbinding: Opptil 90% , med en høyere grad av proteinbinding av den inaktive S-enantiomeren, men med store individuelle forskjeller. Metadon bindes hovedsakelig til alfa-1-surt glykoprotein, men også til albumin og andre plasma- og vevsproteiner. Forholdet mellom plasma:fullblod er ca. 1:3. Metadon distribueres til vev, med høyere konsentrasjoner i lever, lunger og nyrer enn i blodet.

Metabolisme

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

Eliminasjonshalveringstid: Enkeldose 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 uendret metadon er vanligvis mye høyere i urinen hos pasienter som får metadonbehandling enn ved vanlig overdosering. Eliminering av uendret 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 substans som elimineres er i ukonjugert form.

Spesielle pasientpopulasjoner

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- eller leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Metadon i høye doser forårsaket misdannelser hos murmeldyr, hamster og mus, der de fleste rapportene gjaldt eksencefali og defekter i sentralnervesystemet. Det er sett noen tilfeller av rakiskise i cervikalområdet hos mus. I kyllingembryo ble det funnet manglende lukking av nevrallrøret. Metadon var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. Videre ble det sett redusert antall avkom hos rotter og økt mortalitet, vekstretardasjon, nevrologiske atferdseffekter og redusert hjernevekt hos avkommet. Redusert ossifikasjon av digitus, sternum og kranium ble funnet hos mus, og antall avkom i kullet ble redusert. Gentoksisitetsstudier har ikke gitt klare resultater, da

disse antyder enten manglende gentoksisk potensial eller en svak positiv effekt. Karsinogenitetsstudier hos mus og rotte har ikke vist karsinogenitetspotensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Talkum
Povidon (PVP K-25)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 mg: 5 år.
10 mg: 4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med barnesikret HDPE-løkk: 25, 100 og 200 tabletter.
PVC-PVDC/Alu-blister: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 16-11471
10 mg: 16-11472

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

02.12.2022

10. OPPDATERINGSDATO

08.09.2023