1. LEGEMIDLETS NAVN

Metadon Pharmadone 10 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 25 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 60 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 70 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 80 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 90 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 100 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 110 mg mikstur, oppløsning
Metadon Pharmadone 120 mg mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose (50 ml) oppløsning inneholder 10 mg, 25 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg eller 120 mg metadonhydroklorid.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs væske med lukt og smak av bringebær.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet.
Metadonbehandlingen er en del av et omfattende behandlingsprogram som består av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. All behandling med metadon er basert på gjeldende retningslinjer fra nasjonal myndighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

<u>Dosering</u>
Doseringen skal være individuell og tilpasses den enkelte pasient. Vanlig startdose er 10-30 mg. For pasienter med høy opioidtoleranse, er startdosen 25-40 mg.
Ved opptrapping til vedlikeholdsdose anbefales en økning på maksimalt 10 mg av gangen over en periode på 3 uker, vanligvis til 70 eller 80 mg. Etter en anbefalt stabiliseringsperiode på 4 uker, justeres dosen til pasienten ikke lenger har rustrang og er uten kliniske tegn på psykomotorisk funksjon eller abstinenssymptomer.
Majoriteten av pasienter i substitusjonsbehandling trenger 60-120 mg per dag for en effektiv og sikker behandling, men enkelte kan trenge høyere doser.

Dosering bestemmes etter en klinisk vurdering, understøttet av overvåking av serumnivå. Anbefalt serumnivå ved steady state etter 24-timer er 600-1200 nmol/l (200-400 ng/ml). Den kliniske vurderingen tillegges stor betydning.

Metadon doseres normalt én gang daglig. Ved hyppigere administrering er det risiko for akkumulering og overdosering. Høyeste anbefalte dose, som sjelden skal brukes, er 150 mg/dag. Årsaken til denne dosebegrensningen, er en økt frekvens av forlenget QT-tid, torsades de pointes og tilfeller av hjertestans 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 ved doseøkning for å oppdage uønskede reaksjoner. Pasienten har stigende serumnivå i opptil to timer, og det er viktig at tegn på overdose, eller andre alvorlige/ubehagelige reaksjoner oppdages.

Noen pasienter utvikler autoinduksjon, slik at metaboliseringen av legemidlet øker. I slike tilfeller er det nødvendig å øke dosen én eller flere ganger for å opprettholde optimal effekt.

Dersom pasienten tidligere er blitt behandlet med en kombinert agonist/antagonist (f.eks. buprenorfin), skal dosen reduseres gradvis når metadonbehandling igangsettes. Hvis metadonbehandlingen seponeres og det planlegges en overgang til sublingual buprenorfinbehandling (særlig i kombinasjon med nalokson), skal metadondosen reduseres til 30 mg/dag for å unngå abstinenssymptomer forårsaket av buprenorfin/nalokson.

Dersom behandlingen skal seponeres, bør dosen reduseres gradvis. Dosen kan reduseres relativt raskt i begynnelsen, men dosereduksjonen må være langsom i sluttfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Eldre
Forsiktighet må utvises etter administrering til eldre eller syke pasienter.

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

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

Nedsatt leverfunksjon
Kronisk virushepatitt er vanlig hos rusmisbrukere som injiserer narkotika. Forsiktighet må utvises dersom Metadon Pharmadone skal anvendes til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med levercirrhose er metabolismen forsinket og “first-pass” effekten er nedsatt. Dette kan føre til høyere plasmanivåer av metadon. Metadon Pharmadone bør administreres i en lavere dose enn normalt anbefalt, og den kliniske responsen til pasienten bør være veiledende for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon
Forsiktighet bør utvises ved bruk av metadon til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringsintervallet bør forlenges til minst 32 timer dersom glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) er 10-50 ml/min og til minst 36 timer hvis GFR er lavere enn 10 ml/min.

<u>Administrasjonsmåte</u>
Kun til oral administrering. Legemiddelet skal brukes ufortynnet.
Det henvises for øvrig til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

4.3 Kontraindikasjoner

- Respirasjonsdepresjon, dersom alvorlig.
- Overfølsomhet overfor metadonhydroklorid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Behandling med narkotiske antagonister eller agonister/antagonister (med unntak av behandling ved overdosering med slike preparater).

- Samtidig administrering av MAO-hemmere, eller administrering innen 2 uker etter avsluttet behandling med MAO-hemmere.
- Barn.
- Akutt obstruktiv luftveissykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighetsregler ved bruk av metadon er som for opioider generelt.
Akutte astmaanfall, kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi og hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert tilfelle må vurderes individuelt (se pkt. 4.3).

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 startdose 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 lever), astma eller redusert lungevolum (det kan redusere respirasjonsfrekvensen og øke luftveismotstanden), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (det kan forårsake urinretensjon) (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med nyre- eller gallesten kan det være nødvendig å administrere atropin eller andre spasmolytika profylaktisk.

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

Serumnivået av metadon kan øke i opptil to timer etter administrering, og det er viktig at pasienten observeres etter tegn på overdosering eller andre alvorlige/ubehagelige reaksjoner. Under titreringsperioden må det overveies å observere pasienten for å registrere eventuelle uheldige reaksjoner.

Metadon bør ikke anvendes av pasienter med paralytisk ileus, intestinal pseudoobstruksjon og akutt mage- og inflammatorisk tarmsykdom. Det må utvises forsiktighet ved mulige hodeskader, og økt intrakranielt trykk.

Det har vært rapportert om tilfeller av 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: forekomst av ledningsforstyrrelser i hjertet, fremskreden hjertesykdom eller iskemisk hjertesykdom, kjent QT-forlengelse, forekomst av plutselig død i familien, elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi), samtidig behandling som har potensiale for QT-forlengelse, samtidig behandling med legemidler som kan forårsake elektrolyttforstyrrelser, samtidig behandling med cytokrom P450 CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5). EKG-overvåkning bør vurderes hos pasienter med kjente risikofaktorer for QT-forlengelse, spesielt hos kvinner.

I begynnelsen av doseøkningsperioden må pasienten observeres etter administrering for å oppdage 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.

<u>Binyrebarksvikt</u>
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).

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

Metadon Pharmadone inneholder metylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner. Legemidlet inneholder også 11 g sukrose og 2,5 g glukose per dose. Dette bør tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus.

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 der barn ikke kan få tak i det.

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, cyklosporin) kan derfor øke serumkonsentrasjonen av metadon. Den farmakodynamiske effekten av metadon kan også øke på grunn av økt passasje over blod-hjerne-barrieren.

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

Konsekvensene av enzyminduksjon er mer markerte dersom induktoren administreres etter at behandlingen med metadon er påbegynt. Det har vært rapportert om abstinenssymptomer som følge av slike interaksjoner, og det kan derfor være nødvendig å øke metadondosen. Dersom behandlingen med CYP3A4-induktor avbrytes, bør metadondosen reduseres.

CYP3A4-enzyminhibitorer: Metadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). Ved hemming av CYP3A4 reduseres clearance av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hemmere (f.eks. cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluvoksamin, nefazodon og telitromycin) kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av metadon. En 40-100 % økning av 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 overdosering.

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

Legemidler som påvirker surhetsgraden 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 produkter som inneholder ammoniumklorid.

Samtidig behandling av HIV-infeksjon: Noen proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/sakinavir) ser ut til å redusere serumnivået av metadon. Når ritonavir administreres alene, har det vært observert en dobling av AUC for metadon. Plasmanivåene av zidovudin (en nukleosidanalog) øker ved bruk av metadon etter både oral og intravenøs administrering av zidovudin. Dette er mer uttalt når zidovudin gis oralt enn intravenøst. Denne effekten forårsakes trolig ved hemming av glukoronideringen av zidovudin og dermed redusert renal clearance av zidovudin. Under behandling med metadon må pasientene overvåkes nøye for tegn på toksisitet forårsaket av zidovudin, og det kan være nødvendig å redusere dosen av zidovudin.

Didanosin og stavudin: Metadon forsinker absorpsjonen og øker "first-pass" metabolismen av stavudin og didanosin, noe som fører til redusertbiotilgjengelighet av stavudin og didanosin.

Metadon kan fordoble serumnivåene av desipramin, et substrat for CYP2D6. Hemming av CYP2D6 kan føre til økt plasmakonsentrasjon av legemidler gitt samtidig og som metaboliseres via dette enzymet. Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin, nortriptylin og desipramin), fentiazin-nevroleptika (f.eks. perfenazin og tioridazin), risperidon, atomoksetin, visse Type I antiarytmika (f.eks. propafenon og flekainid) og metoprolol. Tamoksifen er et 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: 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 sakte toleranseutvikling, og hver doseøkning kan gi symptomer på respirasjonsdepresjon etter 1-2 uker. Dosejusteringene må derfor foretas med forsiktighet, og dosen økes gradvis under nøye observasjon.

Peristaltikkhemmende legemidler: Samtidig bruk av metadon og peristaltikkhemmende legemidler (loperamid og difenoksylat) 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 og flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol og fenotiaziner), antidepressiva (paroksetin, sertralin), eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

Serotonergiske legemidler: Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon med petidin, monoaminoksidasehemmere (MAO) og serotoninmidler som selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), serotonin noradrenalin reopptakshemmer (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Symptomene på serotonergt syndrom kan inkludere endert mentalstatus, autonom instabilitet, nevromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer.

MAO-hemmere: Samtidig administrering av MAO-hemmere kan føre til forsterket 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).

Opioidanalgetika forsinker gastriske tømming og gjør derfor prøveresultater ugyldige. Tilførsel av teknetium Tc 99m-disofenin til tynntarmen kan hindres, og amylase- og lipaseaktiviteten i plasma kan

øke fordi opioidanalgetika kan forårsake konstriksjon i Oddis sfinkter og økt trykk på gallegangen. Dette fører til forsinket visualisering og likner derfor en obstruksjon av gallegangen. Diagnostisk bestemmelse av disse enzymene kan derfor være usikker i opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt. Trykket i cerebrospinalvæsken (CSF) kan øke. Effekten er sekundær til karbondioksidretensjon indusert av respirasjonsdepresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:
En begrenset mengde data på bruk av metadon hos gravide kvinner viser ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Abstinenssymptomer/respirasjonsdepresjon kan forekomme hos nyfødte av mødre som har fått kronisk behandling med metadon under svangerskapet. 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 reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det anbefales generelt ikke detoksifisering av pasienten, spesielt ikke etter 20. svangerskapsuke, men heller å administrere vedlikeholdsbehandling med metadon. Bruk av Metadon Pharmadone like før og under fødsel 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 neonatalt 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 stabil og er uten tegn på misbruk i de seks siste månedene. Tidspunktet for når bilkjøring og bruk av maskiner kan gjenopptas er pasientavhengig og skal avgjøres av lege. Det henvises for øvrig til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

4.8 Bivirkninger

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

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

Bivirkningene som er angitt nedenfor, er klassifisert etter frekvens og organklassesystem. Disse bivirkningene observeres oftere hos ikke-opioidtolerante personer. Frekvensgruppene er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og	Ikke kjent	Reversibel trombocytopeni er rapportert hos

lymfatiske organer		opioidpasienter med kronisk hepatitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent Vanlige Mindre vanlige	Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi Væskeretensjon Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige	Eufori, hallusinasjoner Dysfori, agitasjon, søvnløshet, desorientering, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Sedasjon Hodepine, synkope
Øyesykdommer	Vanlige	Uklart syn, miose
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi, palpitasjoner, tilfeller av forlenget QT-intervall og torsades de pointes er rapportert ved behandling med metadon, særlig ved høye doser
Karsykdommer	Mindre vanlige	Ansiktsrødme, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Lungeødem, respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Kvalme, oppkast Forstoppelse Munntørrhet, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Dyskinesi i gallegangene
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Forbigående utslett, svetting Pruritus, urtikaria, annet utslett og i svært sjeldne tilfeller blødende urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Urinretensjon og antidiuretisk effekt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Redusert potens og amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Tretthet Ødem i underekstremitetene, asteni, ødem
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

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

Langvarig bruk av metadon kan føre til morfinlignende avhengighet. Abstinenssymptomene ligner de en ser for morfin og heroin, men er mindre intense og mer langvarige.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Alvorlig overdose er karakterisert av respirasjonssvikt, ekstrem tretthet som utvikles til bevisstløshet eller koma, maksimal konstriksjon av pupiller, slapphet i skjelettmuskulatur, kald og klam hud og noen ganger bradykardi og hypotensjon. Alvorlige tilfeller av overdosering, spesielt ved intravenøs administrering, kan føre til apné, kardiovaskulær svikt, hjertestans og død. Tilfeller av bilateralt hørselstap er rapportert etter overdosering med metadon. Hypoglykemi har blitt rapportert.

Behandling

Behandlingen er støttende, og bruk av opioidantagonister slik som nalokson, malorfin eller levallorfan skal begrenses til pasienter som har vist respiratorisk eller kardiovaskulær depresjon forårsaket av metadon.
Nalokson er den foretrukne antagonist, da det er mindre sannsynlighet for ytterligere respirasjonsdepresjon forårsaket av opioidantagonisten. Ved bruk av opioidantagonist må behandlingen vedvare inntil 48 timer grunnet metadons relativt lange virketid, og respiratorisk og kardiovaskulær overvåkning er obligatorisk. Dialyse, CNS-stimulering og respiratorisk stimulering er kontraindisert. Surgjøring av urinen øker renal clearance av legemidlet.

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, ryggmargen og nervesystemet med høy affinitet til μ-reseptorene samt en viss affinitet til σ- og κ- reseptorene. Metadon virker på samme måte som morfin, men har en mindre sedativ effekt. Metadon kan redusere eller eliminere effekten av andre opioider. Metadon kan i nøye titrert dose gis oralt slik at en unngår euforieffekten, og en "normal" tilstand kan oppnås i 24-32 timer. Denne fasen følges av gradvis økende abstinenssymptomer som inntreffer dersom ikke en ny dose gis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metadon gjennomgår en betydelig "first-pass" metabolisme. Metadon er en basisk og lipofil substans som absorberes nesten fullstendig fra mage-tarm-kanalen. T_{max} varierer mellom 1,5 og 3 timer. Biotilgjengeligheten er over 80 %. Steady state-konsentrasjoner oppnås innen 5-7 dager.

Distribusjon

Proteinbindingen av metadon er ca. 89 %. Metadon bindes hovedsakelig til alfa-l-glykoprotein i plasma. Binding av metadon til andre ikke-vaskulære vevsproteiner er sterk, og metadon akkumuleres i leveren, nyrene og andre organer. Distribusjonsvolumet til metadon er ca. 5 l/kg.

Metabolisme

Metadon katalyseres hovedsakelig av CYP3A4, men CYP2D6 og CYP2B6 er også involvert, men i mindre omfang. Metabolismen foregår hovedsakelig ved N-demetylering, som danner de viktigste metabolittene: 2-etylidin-l,5-dimetyl-3,3-difenylpyrrolidin (EDDP) og 2-etyl-5-metyl-3,3-difenylpyrrolidin (EMDP), som begge er inaktive. Hydroksylering til metanol etterfulgt av N-demetylering 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 de inter-individuelle forskjellene er store. Relativt korte halveringstider er observert i studier ved kronisk administrering av metadon, muligens grunnet autoinduksjon av eliminasjonen. Plasmaclearance er ca. 2 ml/min/kg. Omtrent 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, 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 feces, 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 fødselsdefekter hos murmeldyr, hamstere og mus, der de fleste rapporter gjaldt eksencefali og defekter i sentralnervesystemet. Nevralrørsdefekter i den cervikale region er i noen tilfeller funnet hos mus. Manglende lukking av nevralrøret ble funnet i kyllingfostre. Metadon var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. Hos rotter ble det påvist redusert antall avkom og økt dødelighet, vekstretardasjon, nevrologiske atferdseffekter og redusert hjernevekt hos avkommet. Redusert forbening i ekstremitetene, brystbenet og skallen er påvist hos mus i tillegg til redusert kullstørrelse. Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glukose, sukrose (11 g/dose), metylparahydroksybenzoat (E 218), bringebæraroma, renset 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 av polyetylen med barnesikker, forseglet skrukork av polyetylen.
Flasken inneholder 50 ml mikstur, oppløsning.

Pakninger: 1 flaske (alle styrker) og 7 flasker (1x7) (60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg 100 mg, 110 mg og 120 mg).

Ikke alle pakninger vil bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Unimedic Pharma AB
Box 6216
102 34 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

10 mg: 12-9326
25 mg: 12-9329
60 mg: 12-9336
70 mg: 12-9337
80 mg: 12-9338
90 mg: 12-9339
100 mg: 12-9340
110 mg: 12-9341
120 mg: 12-9342

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.07.2013
Dato for siste fornyelse: 05.12.2013

10. OPPDATERINGSDATO

09.11.2022