

«Metadon mikstur» - sammendrag av bytte

Preparat (generisk og referanse)	Metadon DNE, mikstur, oppløsning Konsentrasjonsstyrke (styrke per ml) 1 mg/ml 2 mg/ml 5 mg/ml	Metadon Nordic Drugs, mikstur, oppløsning Presentasjonsstyrke (styrke per flaske) 10 mg/flaske – 200 mg/flaske	Metadon Martindale, mikstur, oppløsning Konsentrasjonsstyrk e (styrke per ml) 2 mg/ml
ATC-kode	N07BC02		
Søkegrunnlag generisk	Bibliografisk, søknad om veletablert bruk		
Bioekvivalensstu dier, hentet fra Assessment report	Metadon DNE (11/01305-25) The application is a well-established use application according to Directive 2001/83/EC as amended, Article 10 a. Since the application is based on bibliographical data, no reference to other methadone containing products is made. No clinical trials have been performed and no bioequivalence have been carried out. The clinical use of Methadone has been well-known for several years. In Norway have the two other strengths; Methadon DnE 1 mg/ml oral solution and Methadon DnE 5 mg/ml oral solution been marketed since 2005.	Metadon Nordic Drugs (14/07805-3) The application for Metodon Nordic Drugs, 10 mg – 200 mg, oral solution, is a well established use application made according to Article 10a of Directive 2001/83/EC. The active substance is not considered a new active substance.	Metadon Martindale Pharma (05/01889-8) Metadon Martindale 1 mg/ml received MA in Norway in 2003. This original application, as well as the current application are bibliographic applications based on long established use of the drug substance. The current application is for a solution containing twice the concentration of methadone hydrochloride as compared to the formulation which received MA in Norway in 2003. As the active substance is present in essentially similar solutions, no formal

	The conclusion is that Methadon DnE 2 mg/ml oral solution is a medicinal product that consists of a substance that has a well-established use, with an acceptable level of safety and efficacy.		bioavailability studies are deemed necessary. The indication and posology applied for are identical to that already approved for Metadon Martindale 1mg/ml.
Indikasjon / pasientgruppe	Metadon DNE Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.	Metadon Nordic Drugs Substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.	Metadon Martindale Pharma Vedlikeholdsterapi hos pasienter som er avhengig av opioider, samtidig med medisinsk og psykologisk behandling og sosial rehabilitering.
Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC)	Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet Virkningsmekanisme: 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. 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: 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). Cirka 30 % av dosen elimineres via feces, men denne andelen reduseres vanligvis ved høyere doser. Cirka 75 % av total eliminering er ukonjugert.		
Kvalitativ sammensetning	Metadon DNE Metylparahydroksybenzoat Etanol Natriumsitrat Sitronsyre, vannfri Sakkarinnatrium Maskeringssmak Solbær/eplesmak Vann, renset	Metadon Nordic Drugs Sukrose Glukosemonohydrat Metylparahydroksybenzoat (E 218) Bringingebæraroma Vann	Metadon Martindale Pharma Natriumbenzoat (E211) Natriumcyklamat Sakkarinnatrium Paraoransje CFC (E110) Blodappelsinsmak (inkludert propylenglykol) Saltsyre Sterilt vann
Holdbarhet, andre forhold	Metadon DNE Holdbarhet: 3 år Andre forhold: Oppløsningen leveres i brune plastflasker, og med barnesikker, forseglet skrukork; PP kapsel med LDPE innlegg.	Metadon Nordic Drugs Holdbarhet: 3 år Andre forhold: Plastflaske med barnesikret kork av polyetylen.	Metadon Martindale Pharma Holdbarhet: Uåpnet: 3 år. Åpnet: 1 måned Andre forhold: Brun glassflaske med plastpropp (HDPE-kork og PP-tetning).
Vurdering i Assessment Report	An approval of marketing authorisation is recommended from a clinical point of view for Metadon DnE 2 mg/ml.	The quality of the product is found adequate. There are no objections to approval of Metadon Nordic	The clinical efficacy and safety of METADON MARTINDALE, solution, 2 mg/ml, «Martindale

	The use of methadone in the treatment of opioid addiction, both as a detoxification drug and as a part of maintenance treatment program is well established and accordingly a bibliographical application is considered acceptable.	Drugs from a non-clinical and clinical point of view. The product information is acceptable.	Pharmaceuticals» have been adequately documented for the indication (in Norwegian) «Substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling».
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Søknad om veletablert bruk (bibliografisk). Bioekvivalens er ikke vist. Til vurdering i sekretariatet og Byttegruppen ihht retningslinjer (bibliografisk søknad). Et kriterium for behandling med metadon er at pasienten deltar i et "metadonprogram" med legemiddelassistert rehabilitering for stoffmisbrukere, som er godkjent av en relevant myndighet. Metadon mikstur administreres som hele flasker. Dermed er presentasjonsstyrken (mg/flaske) mer aktuell enn konsentrasjonsstyrken (mg/ml). Nyere metadon mikstur legemidler har presentasjonsstyrke som godkjent styrke. Eldre versjoner har konsentrasjonsstyrke som godkjent styrke. Problemstillingen er om metadon miksturer kan byttes basert på presentasjonsstyrke, selv om de har ulik konsentrasjonsstyrke. Brukergruppen bør tas med i vurderingen. Klargjøring og utlevering foretas av helsepersonell, og dosen justeres kun ved uteblitt fra behandling. Typisk er det å dosere ned til halve flasken, eller 1/3, basert på antall uteblitte behandlingsdøgn. Det er verdt å merke seg at noen styrker sammenfaller både på presentasjonsstyrke og konsentrasjonsstyrke på tvers av produsenter 240104 Metadonlegemidler på merkedet – Kopi.xlsx <u>Vurdering:</u> Faggruppen anbefaler opptak på byttelisten. Da legemidlet i hovedsak administreres i hele flasker er det liten risiko for feildosering. Saken sendes på høring for innspill.		