

Interaksjoner ved legemiddelassistert rehabilitering

Guðrun Høiseith^{1,3}, Eirin Bakke¹, Liliana Bachs¹ og Jørgen G. Bramness^{2,3}

1. Divisjon for rettsmedisinske fag, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

2. Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF), Universitetet i Oslo

3. Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, Oslo

E-post: guðrun.hoiseith@fhi.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Å gi en teoribasert oversikt over mulige medikamentelle interaksjoner med metadon og buprenorfin, med hovedfokus på farmakokinetiske interaksjoner.

Materiale og metode

Denne oversikten er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i Medline med et skjønsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens erfaring innen feltet.

Resultater

Farmakokinetiske interaksjoner for både metadon og buprenorfin oppstår i hovedsak ved påvirkning av cytochrom P-450 systemet (CYP-systemet). For metadon er CYP3A4 og CYP2B6 viktigst. Buprenorfin metaboliseres av CYP3A4, i tillegg til at det glukuronideres. Hemming og induksjon av de aktuelle CYP-enzymene vil potensielt kunne henholdsvis øke og senke serumkonsentrasjonen av metadon og buprenorfin. Metadon kan også hemme CYP2D6 og dermed påvirke konsentrasjonen av andre legemidler som metaboliseres via dette enzymet (f.eks. kodein og tramadol). Når det gjelder farmakodynamiske interaksjoner, vil samtidig inntak av andre sentraldempende legemidler (f.eks. benzodiazepiner) og alkohol kunne gi additive dempende effekter, som sedasjon og respirasjonshemming. I tillegg kan metadon føre til forlenget QT-tid, dette er særlig relevant når metadon administreres sammen med andre legemidler med tilsvarende effekt.

Konklusjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonsmuligheter eksisterer for både metadon og buprenorfin. For å sikre optimal effekt og sikkerhet ved legemiddelassistert rehabilitering er det viktig at potensielle interaksjoner blir identifisert og håndtert av ulike aktører i helsetjenesten.

HOVEDBUDSKAP

Serumkonsentrasjonen av metadon og buprenorfin kan endres ved samtidig behandling med hemmere eller indukere av CYP-enzymene.

Metadon er en CYP2D6-hemmer og kan derfor påvirke serumkonsentrasjonen av legemidler som omdannes via dette enzymet.

Forsiktighet bør utvises når metadon kombineres med andre sentralt dempende stoffer eller andre legemidler som kan gi økt QT-tid.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge omfatter rundt 7000 pasienter, hvorav noe under 50 % får metadon og noe over 50 % får buprenorfin. En stor andel av disse pasientene bruker også andre legemidler. Som de fleste legemidler er metadon og buprenorfin gjenstand for interaksjoner, både farmakokinetiske og farmakodynamiske, og interaksjoner mellom metadon eller buprenorfin på den ene siden og øvrige legemidler på den andre, er derfor relevant.

I denne artikkelen presenteres en kortfattet oversikt over farmakologiske egenskaper til metadon og buprenorfin med påfølgende informasjon om aktuelle interaksjoner knyttet til disse egenskapene. Hovedfokus vil være på farmakokinetiske interaksjoner.

MATERIALE OG METODER

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i Medline med et skjønsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens erfaring innen feltet.

RESULTATER

Farmakologiske egenskaper

Metadon

Metadon er en syntetisk fremstilt opioid-agonist, med en halveringstid som kan variere fra 5 til 50 timer, men som vanligvis ligger i området 24–36 timer. Metadon kan derfor doseres én gang i døgnet. Metadon absorberes raskt, og har en biotilgjengelighet på 40–95 % ved per oral administrasjon. Maksimum serumkonsentrasjon nås etter 1–6 timer (vanligvis innen 2–4 timer) (1).

Metadon administreres vanligvis som et racemat av R- og S-formen, og det er vist at R-formen har størst affinitet for opioidreseptoren, og dermed er viktigst for den sederende og den klinisk ønskede effekten av metadon. S-formen derimot, er vist å være viktigere for effekten av metadon på forlenget QT-tid (2, 3). Fra både *in vitro*- og *in vivo*-studier ser det ut til at metadon blir metabolisert av CYP3A4 i leveren. CYP3A4 finnes også i tarmveggen og fører til at noe legemiddel blir metabolisert før det når blodbanen. CYP3A4 har ingen kjente genetiske polymorfismer som gir funksjonelle konsekvenser, men det er store individuelle forskjeller i aktiviteten til enzymet, og i oppnådd serumkonsentrasjon etter inntak. CYP3A4 viser også 95 % substratoverlapp med CYP3A5, men affiniteten varierer. CYP3A5 er i motsetning til CYP3A4 genetisk polymorft, og det er vist noen effekter av CYP3A5 genotype på metadonomsättning, selv om dette er mindre undersøkt (4). For kaukasere er det inaktive allelet av CYP3A5 vanligst, og aktivt CYP3A5 finnes bare hos rundt 2 % av befolkningen.

Mens det i *in vitro*-studier så ut som CYP3A4 var det enzymet som i hovedsak metaboliserte metadon, viser *in vivo*-studier at også CYP2B6 er viktig i denne metabolismen. CYP2B6 er genetisk polymorft og har flere alleler som koder for langsom

Tabell 1. Farmakokinetiske interaksjoner med metadon og buprenorfin og noen legemiddelgrupper/legemidler med relevante eksempler. Effekt på serumkonsentrasjon av henholdsvis metadon og buprenorfin: ↑ øker, ↓ senker, † øker/senker, – ingen effekt

Interaksjoner	Metadon	Buprenorfin
Antidepressiva		
Paroksetin	↑ (CYP2D6)	–
Sertralín	↑ (CYP2D6)	–
Fluvoksamin	↑ (CYP3A4)	↑ (CYP3A4)
Fluoksetin	↑ (CYP3A4)	↑ (CYP3A4)
Antiepileptika		
Karbamazepin (CYP3A4)	↓ (CYP3A4, CYP2B6)	↓
Fenytoin (CYP3A4)	↓ (CYP3A4, CYP2B6)	↓
Fenobarbital (CYP3A4)	↓ (CYP3A4, CYP2B6)	↓
Antibiotika		
Ciprofloksacin	↑ (CYP3A4, CYP1A2)	–
Erytromycin	↑ (CYP3A4)	↑ (CYP3A4)
Klaritromycin	↑ (CYP3A4)	↑ (CYP3A4)
Azitromycin	–	–
Rifampicin	↓ (CYP2B6, CYP3A4)	–
Antimykotika		
Flukonazol	↑ (CYP3A4)	–
Ketokonazol	↑ (CYP3A4)	↑ (CYP3A4)
Antiretrovirale midler	†	†
Kalsiumkanalblokkere (dihydropyridiner)	↓ (CYP2B6)	–
Klopidogrel	↑ (CYP2B6)	–

metabolisme. Effekt av CYP2B6 genotype på metadonomsetning er også vist i et lite antall studier (3–6). I tillegg til CYP3A4 og CYP2B6, er CYP2D6 og CYP1A2 involvert i metabolismen av metadon i mindre grad. Ved basisk urin vil utskillelsen bli hemmet, og halveringstiden forlenget inntil det dobbelte (1).

Buprenorfin

Buprenorfin er et semisyntetisk tebainderivat, og er en partiell agonist til μ -opioidreseptoren, mens den til κ -opioidreseptoren er en antagonist. Da buprenorfin har en lav oral biotilgjengelighet, administreres den som regel sublingvally, der det er rapportert at 20–50 % av stoffet når den systemiske sirkulasjon. Maksimal serumkonsentrasjon nås etter 40 minutter til 3,5 timer (vanligvis innen 1–2 timer), og høy lipidløselighet

sørger for en rask passasje av blod-hjernebarrieren. Ved sublingual administrasjon ligger halveringstiden rett etter inntak på 3–5 timer. Dette ble tidligere oppgitt til å være buprenorfins halveringstid, dette skyldtes at tidligere studier hadde mindre følsomme analysemetoder og derfor ikke detekterte buprenorfinkonsentrasjoner i det laveste området. Senere studier har vist at den terminale halveringstiden vanligvis ligger mellom 20–40 timer. Buprenorfin metaboliseres i leveren av CYP3A4, i hovedsak til norbuprenorfin, som er en aktiv metabolitt. I tillegg skjer det glukuronidering til buprenorfin-glukuronid. Buprenorfin skilles også ut av kroppen i uomodannet form i større grad enn metadon, slik at metabolisme i lever er av noe mindre betydning for buprenorfin enn for metadon (7, 8).

Interaksjoner med aktuelle medikamentgrupper

Endringer i serumkonsentrasjon/effekt av metadon og buprenorfin ved samtidig bruk av andre legemidler

Oversikt over farmakokinetiske interaksjoner for metadon og buprenorfin er vist i tabell 1.

Farmakokinetiske interaksjoner finner i hovedsak sted ved påvirkning av cytokrom P-450 systemet (CYP-systemet). For metadon er CYP3A4 og CYP2B6 viktigst (9). Buprenorfin metaboliseres av CYP3A4, i tillegg til at det glukuronideres. Hemming og induksjon av aktuelle CYP-enzymmer vil potensielt kunne henholdsvis øke og senke serumkonsentrasjonen av metadon og buprenorfin

Interaksjoner med antidepressiva og antipsykotika

Paroksetin, som er en hemmer av CYP2D6, er vist å kunne øke konsentrasjonen av metadon med rundt 40 % (dog ikke hos de med langsom metabolisme via CYP2D6) (10). Sertralín er vist å kunne gi en liknende økning av metadonkonsentrasjonen (11). Det er *in vitro* vist at CYP3A4-hemmere som fluvoksamin og fluoksetin kan øke konsentrasjonene av metadon og buprenorfin (12).

Trisykliske antidepressiva og antipsykotika med dempende effekter, kan potensielt øke de sederende egenskapene til metadon og buprenorfin.

For metadon er det særlig to farmakodynamiske interaksjoner det kan være verdt å merke seg: Da metadon er en svak serotoninreopptakshemmer, kan samtidig behandling med MAO-hemmere (moklobemid) potensielt gi serotonin toksisitet og serotonergt syndrom (13). Det er også vist at metadon kan føre til forlenget QT-tid og den alvorlige arytmiens torsades de pointes (14) med mulig dødelig utfall, særlig hos personer med medfødt lang QT-tid. I henhold til Nasjonal retningslinje for legemiddelassisert rehabilitering ved opioidavhengighet (finnes på www.helsedirektoratet.no), skal EKG tas ved oppstart av metadonbehandling, samt etter ferdig opptrapping av metadon. Ved risikofaktorer for lang QT-tid, som høy dose metadon (>110–120 mg), samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-tid og genetisk disposisjon for slik sykdom, skal EKG kontrolleres årlig. Trisykliske antidepressiva og flere antipsykotika kan i likhet med metadon føre til forlenget QT-tid, og bør derfor kun brukes dersom klinisk gevinst oppveier risiko. Samtidig bruk av metadon med slike legemidler bør som hovedregel unngås, men dersom slik behandling må gis, bør lave doser etterstribes. Serumkonsentrasjonsmålinger kan være til hjelp for å

sikre at ikke konsentrasjonen ligger høyere enn forventet utfra dose.

Interaksjoner med antiepileptika

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital kan alle indusere CYP-systemet, og er vist å kunne senke konsentrasjonen av metadon. For fenytoin og fenobarbital er dette vist i kasusrapporter, der fenobarbital førte til rundt 30 % lavere metadonkonsentrasjon og abstinenssymptomer, mens fenytoin førte til rundt 50 % lavere metadonkonsentrasjon, også med abstinenssymptomer. Flere studier har vist effekt av samtidig administrering av karbamazepin på metadonkonsentrasjoner. En studie viste at metadonkonsentrasjonene sank med gjennomsnittlig 60 % (15), mens kasusrapporter har vist nedsatt effekt av metadon ved samtidig administrering av karbamazepin, uten å rapportere metadonkonsentrasjoner (16–19). Denne effekten skyldes trolig økt metabolisme i CYP3A4 og CYP2B6. Det er sannsynlig at dette også gjelder for buprenorfin. Fenobarbital og klonazepam kan i tillegg gi additive dempende effekter.

Interaksjoner med antibiotika og antimykotika

Disse gruppene interagerer generelt i liten grad med metadon og buprenorfin, men også her er det noen interaksjoner som kan være relevante.

Flere antibiotika, blant annet erytromycin og klaritromycin er CYP3A4-hemmere og kan teoretisk sett øke serumkonsentrasjonene av metadon og buprenorfin. Det er også teoretisk sannsynlig at CYP3A4-hemmere også hemmer CYP2B6, dette har også *in vitro*-studier indikert (20). Ciprofloksacin hemmer CYP1A2 og CYP3A4, og det er vist i en kasusrapport at samtidig behandling med ciprofloksacin og metadon førte til økt sedasjon og respirasjonsdepresjon. Det ble ikke gjort serumkonsentrasjonsmålinger, men det ble antatt at symptomene skyltes økt konsentrasjon av metadon (21). Flukonazol kan også gi økt serumkonsentrasjon av metadon (22). Ketokonazol er i *in vitro*-studier vist å hemme metabolismen av buprenorfin og metadon via CYP3A4 (23, 24), og kan dermed potensielt øke serumkonsentrasjonen av legemidlene. Det er rapportert i preparatomtalen for Subutex sublingvaltabletter at samtidig administrering av ketokonazol økte maksimumskonsentrasjonen av buprenorfin med 50 % (25), mens en interaksjonsstudie med transdermal buprenorfin ikke viste noen effekt av ketokonazol (26). Erytromycin, klaritromycin og azitromycin kan i likhet med metadon føre

til forlenget QT-tid (27). De to førstnevnte er også relativt potente CYP3A4-hemmere, noe som kan forsterke faren for forlenget QT-tid i kombinasjon med metadon.

Interaksjoner med antiretrovirale legemidler

De tre gruppene av antiretrovirale legemidler (nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere og proteasehemmere) har vist seg å interagere med metadon og buprenorfin. Generelt har buprenorfin færre klinisk relevante interaksjoner enn metadon med disse legemidlene. Ved kombinasjon av antiretrovirale legemidler og metadon/buprenorfin bør pasientene uansett følges nøye med tanke på tegn til overdosering eller abstinensplager, og serumkonsentrasjonsmålinger bør foretas. Før oppstart kan de forskjellige legemidlene sjekkes i interaksjonsdatabaser, som www.hiv-druginteractions.org (7, 28).

Interaksjoner med benzodiazepiner

Benzodiazepiner blir svært ofte inntatt sammen med metadon og buprenorfin, og konsekvensene kan i verste fall være fatale. Det ser ikke ut til at benzodiazepiner påvirker farmakokinetikken til metadon eller buprenorfin i noen særlig grad, slik at interaksjonene i hovedsak er av farmakodynamisk karakter, og skyldes at både benzodiazepiner, metadon og buprenorfin har dempende egenskaper (29).

Andre

Det er vist *in vitro* at kalsiumantagonister av dihydropyridintypen samt rifampicin (tuberkulostatika), kan indusere CYP2B6 (30), noe som kan tenkes å føre til en nedsatt konsentrasjon av metadon ved samtidig administrering. Klopidoogrel og tiklopidin er vist å hemme aktiviteten av CYP2B6 og kan dermed øke konsentrasjonen av metadon (20).

Endring av konsentrasjon av andre legemidler ved samtidig bruk av metadon eller buprenorfin

Buprenorfin

Det er ikke dokumentert at buprenorfin påvirker metabolismen av andre legemidler.

Metadon

Når det gjelder metadon er det vist at denne kan hemme enzymet CYP2D6 (31). Dette er et viktig enzym i metabolismen av psykofarmaka og det medvirker i omdannelsen av en rekke antidepressive og antipsykotiske legemidler. Det er spesielt vist at metadon

senker omdannelsen av kodein (32) og tramadol (33) til deres aktive metabolitter. Både tramadol og kodein skal som hovedregel ikke gis til pasienter som behandles med metadon, men dersom slik samtidig administrering foretas, kan dårligere effekt av disse legemidlene være resultatet. Det er grunn til å tro at omdannelsen av andre legemidler som metaboliseres av CYP2D6 kan hemmes ved samtidig bruk av metadon, men da med økt effekt som resultat.

KONKLUSJON

Farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonsmuligheter eksisterer for både metadon og buprenorfin. For å sikre optimal effekt og sikkerhet ved legemiddelassistert rehabilitering er det viktig at potensielle interaksjoner blir identifisert og håndtert av ulike aktører i helsetjenesten.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A et al. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004; 50: 551–9.
2. Soyka M, Limmer C, Lehnert R et al. A comparison of cognitive function in patients under maintenance treatment with heroin, methadone, or buprenorphine and healthy controls: an open pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011; 37: 497–508.
3. Crettol S, Deglon JJ, Besson J et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 593–604.
4. Fonseca F, de la Torre R, Diaz L et al. Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PLoS One* 2011; 6: e19527.
5. Wang SC, Ho IK, Tsou HH et al. CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 463–9.
6. Levran O, Peles E, Hamon S et al. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Addict Biol* 2013; 18: 709–16.
7. Bruce RD, Cance-Katz E, Kharasch ED et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis* 2006; 43: Suppl-23.
8. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine:

- clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinetics* 2005; 44: 661–80.
9. Bakke E, Bachs L. Interaksjoner med metadon og buprenorfin. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2364–6.
 10. Begre S, von BU, Ladewig D et al. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 211–5.
 11. Hamilton SP, Nunes EV, Janal M et al. The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict* 2000; 9: 63–9.
 12. Iribarne C, Picart D, Dreano Y et al. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 194–9.
 13. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; 95: 434–41.
 14. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 802–5.
 15. Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction. *NIDA Res Monogr* 1989; 95: 316–7.
 16. Liu SJ, Wang RI. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1287–8.
 17. Saxon AJ, Whittaker S, Hawker CS. Valproic acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism: two cases. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 228–9.
 18. Tong TG, Pond SM, Kreek MJ et al. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med* 1981; 94: 349–51.
 19. Benitez-Rosario MA, Salinas MA, Gomez-Ontanon E et al. Methadone-induced respiratory depression after discontinuing carbamazepine administration. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 99–100.
 20. Wang H, Tompkins LM. CYP2B6: new insights into a historically overlooked cytochrome P450 isozyme. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 598–610.
 21. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL et al. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 2069–70.
 22. Cobb MN, Desai J, Brown LS, Jr. et al. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 655–62.
 23. Iribarne C, Picart D, Dreano Y et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci* 1997; 60: 1953–64.
 24. Moody DE, Alburges ME, Parker RJ et al. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1347–53.
 25. Preparatomtale Subutex slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1998-03821.pdf. Søkedito 12.05.2014.
 26. Kapil RP, Cipriano A, Michels GH et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetic profile of buprenorphine following administration of a once-weekly buprenorphine transdermal system. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 583–92.
 27. Ray WA, Murray KT, Meredith S et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089–96.
 28. Cance-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis* 2005; 41: Suppl-95.
 29. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A et al. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 274–83.
 30. Drocourt L, Pascussi JM, Assenat E et al. Calcium channel modulators of the dihydropyridine family are human pregnane X receptor activators and inducers of CYP3A, CYP2B, and CYP2C in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1325–31.
 31. Shiran MR, Chowdry J, Rostami-Hodjegan A et al. A discordance between cytochrome P450 2D6 genotype and phenotype in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 220–4.
 32. Gelston EA, Collier JK, Lopatko OV et al. Methadone inhibits CYP2D6 and UGT-2B7/2B4 in vivo: a study using codeine in methadone- and buprenorphine-maintained subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 786–94.
 33. Collier JK, Michalakas JR, James HM et al. Inhibition of CYP2D6-mediated tramadol O-demethylation in methadone but not buprenorphine maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 835–41. ■

Manuskriptet ble mottatt 21. januar 2014 og godkjent 12. mai 2014.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Drug interactions in opioid maintenance therapy

Purpose

To provide a theory-based overview of possible drug interactions with methadone and buprenorphine with a focus on pharmacokinetic interactions.

Materials and methods

The present review is based on a non-systematic literature search in Medline with a selection of articles based on the authors' experience in the field.

Results

The most important pharmacokinetic interactions for both methadone and buprenorphine occur mainly by an effect on the cytochrome P-450 (CYP) system. For methadone, CYP3A4 and CYP2B6 are important. Buprenorphine is metabolized by CYP3A4, in addition to glucuronidation. Inhibition and induction of the relevant CYP enzymes may potentially increase or decrease, respectively, the serum concentrations of methadone and buprenorphine. Methadone may also inhibit CYP2D6 and thus affect the concentration of other drugs subjected to metabolism via this enzyme (e.g. codeine and tramadol). Regarding pharmacodynamic interactions, the concomitant use of other central depressants (e.g. benzodiazepines) and alcohol can have additive central depressant effects. In addition, methadone can cause prolonged QT interval, an effect that could be worsened if combined with other drugs having the same effect.

Conclusion

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction potentials exist for both methadone and buprenorphine. To ensure optimal efficacy and safety of medically assisted treatment, it is important that the interaction risks are identified and managed by different actors in the health service.