

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon Viatris 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller metadonhydroklorid 10 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning med pH 6.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra smärttillstånd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Metadon Viatris påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och vid behov justera doseringen. När en patient inte längre kräver behandling med metadon bör dosen trappas ned gradvis för att förhindra utsättningssymtom (se avsnitt 4.4). Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Nedanstående doseringsrekommendationer är endast avsedda som riktmärken när behandling med Metadon Viatris påbörjas och måste anpassas till den enskilda patientens behov av smärtlindring. För att snabbare uppnå full analgetisk effekt kan Metadon Viatris initialdoseras med kortare doseringsintervall under en begränsad tid. Äldre patienter och patienter med nedsatt lever- och njurfunktion ska behandlas med försiktighet och reducerad dos initialt.

Injektionsvätska: ½–1 ml (5–10 mg metadonhydroklorid) intramuskulärt eller subkutant 1–3 gånger dagligen.

Underhållsdosering: 5–10 mg Metadon Viatris 2–3 gånger dagligen. Om patienten ej får tillräcklig smärtlindring kan dosen ökas.

Då risk för att mycket allvarliga hjärtbiverkningar är dosberoende bör daglig dos i normalfallet inte överstiga 100 mg/dag. Behandling med högre doser bör förbehållas läkare med stor erfarenhet av metadonbehandling.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sekretstagnation och andningsdepression. Orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan.

4.4 Varningar och försiktighet

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av metadon.

Vid användning för behandling av smärta kan upprepad användning av Metadon Viatris leda till opioidbrukssyndrom (OUD). En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.

Innan behandling med Metadon Viatris påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppkommer ska patienten rådask att kontakta läkare.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Metadon Viatris kan resultera i överdosering och/eller dödsfall.

Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmissbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Hyperalgesi

Som med andra opioider bör möjligheten till opioidinducerad hyperalgesi övervägas vid otillräcklig smärtkontroll som svar på en ökad dos av metadon. Dosreduktion eller översyn av behandlingen kan vara indicerad.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Hos patienter med central sömnapné bör en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Iakttag försiktighet vid bronkialastma, skallskador, nedsatt lever- och njurfunktion.

Risker med samtidig användning av läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel

Samtidig användning av Metadon Viatris och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av opioider och barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Metadon Viatris samtidigt med barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel ska lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Fall av QT-förlängning och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, särskilt vid höga doser >100 mg/dag. Metadon bör ges med försiktighet till patienter som har en förhöjd risk för förlängt QT-intervall t.ex. i fall med

- anamnes på överledningsrubbnings hos patient eller nära släkting,
- allvarlig hjärtsjukdom,

- ischemisk hjärtsjukdom och leversjukdom,
- elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi),
- samtidig behandling med läkemedel som kan ge förlängd QT-tid eller läkemedel som hämmar CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

EKG bör kontrolleras hos alla patienter innan start av analgetisk terapi samt vid steady state om andra samtidiga riskfaktorer för QT-förlängning föreligger samt hos äldre patienter vid dosering av metadon överstigande 50 mg/dag. EKG bör även kontrolleras hos alla patienter innan start av terapi samt vid steady state innan doshöjning av metadon till överstigande 100 mg/dag.

Binjurebarksinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Hypoglykemi

Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon. Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9)

Lever- och gallvägar

Metadon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, vilket ökar risken för symtom från gallvägarna och pankreatit. Metadon ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metadonclearance minskar när metadon används tillsammans med läkemedel som inhiberar CYP3A4 aktiviteten, såsom HIV-läkemedel, makrolidantibiotika, cimetidin och azolantimykotika, eftersom metabolismen av metadon medieras av CYP3A4 isoenzym.

Risk för hjärtpåverkan bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som påverkar överledningen i hjärtat och läkemedel som kan ge elektrolytrubbningar.

Alkohol förstärker metadons andningsdepressiva effekt.

Läkemedel såsom, barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel:

Samtidig användning av opioider och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel:

Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotonin syndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Gabapentin och pregabalin

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Cannabidiol

Samtidig administrering av cannabidiol kan leda till ökad plasmakoncentration av metadon.

Följande kombinationer med metadon kan kräva dosanpassning:

Metamizol

Samtidig administrering av metadon och metamizol, som inducerar metaboliserande enzymer inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av metadon och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iaktas när metamizol och metadon administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

Rifampicin

Vid underhållsbehandling med metadon kan samtidig administrering av rifampicin inducera metabolismen av metadon, vilket leder till sänkta plasmahalter av metadon och eventuellt abstinenssymtom. Vid samtidig behandling med de två läkemedlen rekommenderas koncentrationsbestämning av metadon i plasma före eventuell dosökning.

Rifabutin

Bland 11 patienter med HIV som pga opiatmissbruk behandlades med metadon fick två abstinenssymtom efter samtidig administrering av rifabutin i 2 veckor, möjligen beroende på induktion av metabolismen av metadon. I en annan studie på 24 patienter kunde denna interaktion ej bekräftas. Vid samtidig behandling med de två läkemedlen rekommenderas t.v. koncentrationsbestämning av metadon före eventuell dosökning.

Nelfinavir

Sju patienter med HIV som pga opiatmissbruk behandlades med metadon utvecklade abstinenssymtom vid insättning av nelfinavir. I tre fall fanns tillgång till plasmakoncentrationer av metadon efter insättning av nelfinavir. I samtliga fall var dessa subterapeutiska. Nelfinavir inducerar sannolikt metabolismen av metadon som måste ges i högre dos vid denna kombinationsterapi.

Amprenavir

I en grupp på fem metadonbehandlade patienter sjönk plasmakoncentrationen av metadon med i genomsnitt 35 % (28-87 %) när amprenavir i kombination med abakavir insattes. Mekanismen är sannolikt induktion av CYP 3A4 genom amprenavir.

Nevirapin

Flera fall med symtom på metadonabstinens har beskrivits med samtidig behandling med nevirapin, sannolikt pga induktion av metadons metabolism med sänkt plasmakoncentration som följd.

Efavirenz

Vid samtidig administrering med efavirenz och metadon minskade plasmakoncentrationen av metadon. Dosen av metadon fick ökas med i medeltal 22 % för att minska abstinenssymtomen. Mekanismen är sannolikt induktion av CYP 3A4.

Fenobarbital, fenytoin och karbamazepin

Vid underhållsbehandling med metadon kan samtidig behandling med fenobarbital inducera metabolismen av metadon, vilket leder till sänkta plasmahalter av metadon och eventuellt abstinenssymtom. Vid samtidig behandling med de två medlen rekommenderas koncentrationsbestämning av metadon i plasma före eventuell dosökning.

Fluvoxamin

Flera fallrapporter samt experimentella studier talar för att fluvoxamin kan hämma metabolismen av metadon med ökade plasmahalter och effekter av metadon som följd.

Övriga interaktioner med metadon vars kliniska betydelse inte är fastställd:

Cimetidin/ciprofloxacin

Enstaka fall har beskrivits där cimetidin/ciprofloxacin förstärkt effekt av metadon, möjligen beroende på hämmad metabolism.

Flukonazol

Vid underhållsbehandling med metadon kan samtidig administrering av flukonazol leda till en 35 %-ig ökning av metadonkoncentrationen i serum.

Fluoxetin

Fallrapporter talar för att fluoxetin kan hämma metabolismen av metadon hos vissa patienter med ökade plasmahalter av metadon som följd. Hos flertalet patienter ses dock ingen interaktion.

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir har potentialen att inducera metabolismen av metadon med 50 %-ig sänkning av plasmakoncentrationen och risk för abstinenssymtom som följd. Ett fall har beskrivits som behandlades med metadon pga opiatmissbruk och som fick abstinenssymtom när ritonavir insattes. Trolig mekanism är induktion av metadons metabolism. I ett annat fall sänktes plasmakoncentrationen av metadon till hälften efter insättning av ritonavir. När ritonavir ges tillsammans med sakvinavir (400 mg av vardera medlet) är den inducerande effekten på metadons metabolism kliniskt betydelselös.

MAO-hämmare

Serotoninergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med petidin och MAO-hämmare, och kan därför ej uteslutas vid kombinationen metadon och MAO-hämmare. Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med läkemedel som hämmar MAO (ex v prokarbazin), då opiat, som i stor utsträckning metaboliseras genom N-demetylering, vid denna kombination visats ge upphov till delirium, konvulsioner och andningsdepression.

Zidovudin

Metadon tycks kunna hämma glukuronideringen av *zidovudin*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Analgetika av morfintyp kan förorsaka neonatal andningsdepression. Under 2–3 timmar före väntad förlossning bör dessa preparat ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot riskerna för barnet. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas.

Vissa observationsstudier har rapporterat medfödda missbildningar och utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning hos barn födda av kvinnor som behandlats med metadon för opioidbrukssyndrom under graviditet. På grund av studiernas begränsningar samt påverkan av maternella, familjära, sociala och miljömässiga faktorer kopplade till opioidbrukssyndrom kan dock inga slutsatser dras om metadons inverkan.

Metadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjolk. Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av metadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till om kvinnan står på en stabil underhållsdos av metadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör metadondosen vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sederig och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden metadon som utsöndras i bröstmjolk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden

av neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Metadon Viatris kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Metadon kan ge samma typ av biverkningar som morfin. Vanligast är illamående och kräkningar som drabbar ca 20 % av patienterna.

Följande biverkningar är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Aptitlöshet
Ingen känd frekvens:	Hypoglykemi

Psykiska störningar

Mindre vanliga:	Eufori, minskad libido, sömnlöshet
Ingen känd frekvens:	Beroende

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:	Sedering, Andningsdepression,
-----------------	-------------------------------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Yrsel
-----------------	-------

Hjärtat

Sällsynta:	Torsades de pointes, QT-förlängning
------------	-------------------------------------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga:	Lungödem (efter höga doser)
Ingen känd frekvens:	<u>Centralt sömnapné syndrom</u>

Magtarmkanalen

Vanliga:	Illamående, kräkningar
Mindre vanliga:	Obstipation
Ingen känd frekvens:	Akut pankreatit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:	Gallvägsdyskinesi
Ingen känd frekvens:	Oddis sfinkterdysfunktion

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:	Svettning
-----------------	-----------

Tendensen att ge obstipation tycks vara lägre än för morfin. Vid kronisk administrering utvecklas tolerans mot såväl analgesi som biverkningar, men vissa biverkningar kan eventuellt kvarstå under längre tid, t ex svettning, obstipation, minskad libido, sömn- och aptitlöshet. Tillvänjningsrisk och euforiserande effekt bör liksom för morfin beaktas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 10-20 mg till små barn gav letal intoxikation. Letal dos för vuxna (utan tillvänjning) anges till 50-100 mg. 20 mg till 17-åring, 40 mg till vuxen och 60 mg samt mindre mängd alkohol till 19-åring gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Typisk symtomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression, maximalt miotiska pupiller. Blek, fuktig hud. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetlöshet, cirkulationssvikt, lungödem. Acidosis, kramper (särskilt barn), ev hypokalemi och hypokalcemi. Illamående, kräkningar, obstipation. Vid allvarlig förgiftning risk för hjärtmuskelskada, rabdomyolys och njursvikt. Hypoglykemi har rapporterats. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Behandling: Andningsdepression och andra intoxikationssymptom efter överdosering med metadon kan hävas med naloxon.

På grund av metadons långa halveringstid är det viktigt att den intoxikerade patienten övervakas på sjukhus under minst 48 timmar. Det är viktigt att naloxon, som har en verkningsduration på 2–4 timmar, tillförs tillräckligt ofta för att motverka metadonets långvariga andningsdepressiva effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Morfinliknande analgetikum, ATC-kod: N07BC02

Metadon är ett morfinliknande analgetikum, som är ekvipotent med morfin vid parenteral tillförsel. Metadon har i huvudsak samma farmakodynamiska effekter som morfin. Metadon tycks dock framkalla mindre obstipation och sedering än morfin vid upprepad dosering.

På grund av skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, grad av smärta och ev opiatolerans skall doseringen av Metadon Viatrix tabletter och injektion individualiseras. Då metadon har lång halveringstid uppnås ej maximal effektduration efter första dosen. Durationen av den analgetiska effekten, som är likvärdig med morfin, är 4–6 timmar efter en enkeldos, men ökar vid kontinuerlig behandling till 8–12 timmar. På grund av den långa halveringstiden bör doseringsintervallen vid upprepad administrering förlängas till ca 12 timmar för att undvika ackumulering.

Liksom för morfin kan tolerans utvecklas för metadon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metadon har den högsta biologiska tillgängligheten bland tunga narkotiska analgetika.

Tillgängligheten är i genomsnitt 80% med en spridning från 40–100%. Den interindividuella variationen i halveringstid för metadon är påtaglig och senare studier har visat att halveringstiden är 15–57 timmar. Halveringstiden är pH-beroende och förkortas vid surt pH i urinen.

Vid kronisk behandling med metadon utsöndras 50% av dagsdosen i urinen. Av denna är ungefär lika delar oförändrat metadon och den N-demetylerade pyrrolidinmetaboliten. 10–45% av dagsdosen utsöndras i feces, huvudsakligen som pyrrolidinmetaboliten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller 10 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

08892

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 mars 1974
Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-15