

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metadon Abcur 40 mg tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

40 mg: 1 tablett innehåller 40 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

40 mg: 1 tablett innehåller 180 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

40 mg: Vit till benvit, hexagonal tablett med skåra på ena sidan och prägling M40 på andra sidan.

Tablettstorlek 9,5 x 3,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår kronisk smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen ska anpassas och utvärderas med avseende på effekt till den enskilde individen.

Nedanstående doseringsrekommendationer är endast avsedda som riktmärken när behandling med Metadon Abcur påbörjas och måste anpassas till den enskilda patientens behov av smärtlindring. För att snabbare uppnå full analgetisk effekt kan Metadon Abcur initialt doseras med kortare doseringsintervall under en begränsad tid.

*Dos för opioidnaiv patient:*

När oralt metadon används till patienter som inte redan har behandlats med opioider, är den vanliga startdosen 5 mg 1-3 ggr/dag. Därefter sker långsam titrering till effekt. Titreringen bör pågå under flera veckor. Initialdosen bör utvärderas noggrant innan dosökning påbörjas.

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

Vid initiering av metadonbehandling kan mer frekvent administrering vara nödvändig för att bibehålla adekvat analgetisk effekt. Vid sådan administrering är det nödvändigt med extrem noggrannhet för utvärdering av behandlingseffekten och för att undvika överdosering, beaktande den långa halveringstiden för metadon.

Vid upprepad dosering föreligger, speciellt för opioidnaiv patient, en ökad risk för allvarliga biverkningar.

#### *Dos för ej opioidnaiv patient:*

Initialdos: 5-20 mg 2-3 ggr/dag. Därefter sker långsam titrering i steg om 5 mg till en maximal dygnsdos av 100 mg. Vid behov kan Metadon Abcur 40 mg tablett ersättas av eller kombineras med Metadon Abcur tablett 5 mg, 10 mg eller 20 mg.

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

Vid initiering av metadonbehandling kan mer frekvent administrering vara nödvändig för att bibehålla adekvat analgetisk effekt. Vid sådan administrering är det nödvändigt med extrem noggrannhet för utvärdering av behandlingseffekten och för att undvika överdosering, beaktande den långa halveringstiden för metadon.

#### *Äldre*

Behandling av äldre bör ske med försiktighet och med reducerad dos initialt.

#### *Pediatrik population*

Metadon får ej ges till barn (se avsnitt 4.3).

#### *Andra tillstånd*

Patienter med hypotyreos, myxödem, uretrastriktur, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring måste få en lägre initialdos.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Försiktighet rekommenderas om Metadon Abcur måste användas till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med levercirros har en fördröjd metabolisering och första-passage-effekten är reducerad. Detta kan leda till högre plasmanivåer av metadon. Metadon Abcur bör administreras i en lägre dos än den rekommenderade och det kliniska svaret hos patienten användas som vägledning för den fortsatta doseringen.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet rekommenderas om metadon används till patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om GFR är 10-50 ml/min och till minst 36 timmar om GFR är lägre än 10 ml/min.

Denna produkt är endast avsedd för oralt bruk och får inte injiceras.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Andningsdepression

Akut obstruktiv luftvägssjukdom.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

Kontraindicerat till barn.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Fall av förlängt QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt i höga doser (>100 mg/dygn). Metadon skall administreras med försiktighet till patienter som riskerar att utveckla förlängt QT-intervall, exempelvis vid:

- känd QT-förlängning i anamnesen
- avancerad hjärtsjukdom
- samtidig behandling med läkemedel som eventuellt kan ge QT-förlängning
- samtidig behandling med CYP3A4-hämmare
- ischemisk hjärtsjukdom och leversjukdom
- elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi)

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.

De försiktighetsåtgärder som bör vidtas vid användning av metadon är de samma som för opiater i allmänhet.

Akuta astmaanfall, svår obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserv, hypoxi och hyperkapni är relativa kontraindikationer. Varje fall måste bedömas individuellt.

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner och andra kraftigt sederande psykoaktiva medel kan potentiera effekt och biverkningar hos metadon och bör undvikas.

Risk vid samtidig användning av metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av metadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till dåsigheit, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma vilket kan vara livshotande. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel reserveras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Metadon Abcur samtidigt med dessa sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas att informera patienter och vårdgivare att observera dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med narkotikaantagonister eller blandade agonister/antagonister bör undvikas (med undantag för behandling av överdosering) eftersom det kan framkalla utsättningssymtom hos fysiskt beroende patienter.

I början av dosökningsperioden måste patienten övervakas efter administreringen så att man kan observera eventuella onormala reaktioner eller biverkningar. Patienten har förhöjda serumnivåer under upp till två timmar, och det är viktigt att eventuella överdoseringsreaktioner eller andra farliga/allvarliga reaktioner noteras.

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion skall metadon användas med försiktighet. Metabolismen av metadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion, och dosjustering kan erfordras (se 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, myxödem (läkemedlet kan öka risken för andningsdepression och långvarig CNS-depression), nedsatt njurfunktion (ökad risk för kramper), nedsatt leverfunktion (opioider metaboliseras i levern), astma eller nedsatt lungvolym (läkemedlet kan dämpa andningsreflexen och öka luftvägsmotståndet), uretra striktur eller prostatahypertrofi (läkemedlet kan framkalla urinretention) (se 4.2).

Stor försiktighet måste iaktas i fall av möjlig huvudskada eller vid tillstånd som ger ett förhöjt intrakraniellt tryck. Metadon får ej användas till patienter med intestinal pseudo-obstruktion, akut buk och inflammatorisk tarmsjukdom.

Hos patienter med njurstenar eller gallstenar kan det vara nödvändigt att i förebyggande syfte ge atropin eller annat spasmolytikum.

Äldre patienter och patienter med hjärtkärlsjukdom löper förhöjd risk att drabbas av hypotoni och synkope.

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

#### *Pediatrisk population*

Barn är mer känsliga än vuxna, vilket är orsaken till att förgiftning kan ske vid mycket låga doser. För att undvika att barn av misstag får i sig metadon när det används i hemmet skall det förvaras på en säker plats, utom räckhåll för barn.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Farmakokinetiska interaktioner*

*P-glykoproteinhämmare:* Metadon är ett substrat för P-glykoprotein; alla läkemedel som hämmar P-glykoprotein (t ex kinidin, verapamil, ciklosporin) kan därför höja serumkoncentrationen av metadon. Den farmakodynamiska effekten av metadon kan även öka till följd av en ökad passage genom blodhjärnbarriären.

*CYP3A4-inducere:* Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Induktion av CYP3A4 ökar eliminationen av metadon och leder till sänkta plasmanivåer. Inducere av detta enzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (johannesört) kan inducera metabolismen i levern. Exempelvis minskade efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen medelvärdena för den maximala plasmakoncentrationen och AUC med 48% respektive 57% hos patienter som behandlades med metadon (35–100 mg dagligen).

Följderna av enzyminduktion är mer markerade om induceraren ges efter det att behandlingen med metadon har inletts. Abstinenssymtom har rapporterats som en följd av sådana interaktioner och det kan därför vara nödvändigt att öka metadondosen. Om behandlingen med en CYP3A4-inducere avbryts bör metadondosen reduceras.

*CYP3A4-hämmare:* Metadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Hämning av CYP3A4 minskar eliminationen av metadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon och telitromycin) kan leda till höjda plasmakoncentrationer av metadon. Vid samtidig fluvoxaminbehandling har man påvisat en 40–100-procentig ökning av kvoten mellan serumnivåerna och metadondosen. Om man förskriver dessa läkemedel till patienter som står på underhållsbehandling med metadon, måste man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationerna av R-metadon genom hämning av CYP2D6.

*Läkemedel som påverkar urinens aciditet:* Metadon är en svag bas. Substanser som surgör urinen (som ammoniumklorid och askorbinsyra) kan öka renalt clearance av metadon. Patienter som behandlas med metadon bör rekommenderas att undvika produkter som innehåller ammoniumklorid (salmiak).

*Samtidig behandling av HIV-infektion:* Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) förefaller sänka serumnivåerna av metadon. När ritonavir ges ensamt har man sett en fördubbling av AUC för metadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar vid användning av metadon, efter både peroral och intravenös administrering av zidovudin. Detta är mer markant när zidovudin ges peroralt än efter intravenös administrering. Dessa iakttagelser orsakas sannolikt av en hämning av glukuronideringen av zidovudin och av den därigenom minskade eliminationen av zidovudin. Under behandling med metadon måste patienterna följas upp noga med avseende på tecken på toxiska effekter av zidovudin, som eventuellt kräver en sänkning av zidovudindosen.

*Didanosin och stavudin:* Metadon fördröjer absorptionen och ökar första-passage-metabolismen av stavudin och didanosin, vilket leder till en sänkt biotillgänglighet för stavudin och didanosin.

Metadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökad plasmakoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Dessa inkluderar vissa tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t ex perfenazin och tioridazin), risperidon, atomoxetin, vissa Typ 1c-antiarytmika (t ex propafenon och flekainid) samt metoprolol. Tamoxifen är en pro-drug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en betydelsefull aktiv metabolit, endoxifen, som bildas av CYP2D6 och som bidrar väsentligt till tamoxifens effekt. Hämning av CYP2D6 av metadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

*Opioidantagonister:* Naloxon och naltrexon motverkar effekterna av metadon och inducerar abstinens.

*CNS-depressiva medel:* Läkemedel med en sederande effekt på centrala nervsystemet kan ge en förstärkt andningsdepression, hypotoni, stark sedering eller koma, och det kan därför bli nödvändigt att sänka dosen för något av läkemedlen eller båda. Vid metadonbehandling ger den långsamt eliminerade substansen metadon upphov till en långsam toleransutveckling och varje dosökning kan efter 1–2 veckor ge upphov till symptom på andningsdepression. Dosjusteringarna måste därför göras med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

#### *Sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel:*

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för dåsighet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma vilket kan vara livshotande pga. additiv CNS-hämmande effekt. Dos och behandlingstid av samtidig användning bör vara begränsad (se avsnitt 4.4).

*Propulsionsdämpande medel:* Samtidig användning av metadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxylat) kan leda till svår förstoppning och öka de CNS-depressiva effekterna. Opioidanalgetika kan i kombination med antimuskarina medel ge svår förstoppning eller paralytisk ileus, speciellt vid långtidsanvändning.

*QT-förlängning:* Metadon bör ej kombineras med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner), antidepressiva (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

*MAO-hämmare:* Samtidig administrering av MAO-hämmare kan leda till förstärkt CNS-hämning, svår hypotoni och/eller apné. Metadon bör ej användas i kombination med MAO-hämmare eller inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

Opioidanalgetika fördröjer magsäckstömningen, så att vissa testresultat blir ogiltiga. Passagen av teknetium Tc-99m-disofenin till tunntarmen kan förhindras och aktiviteten av plasmaamylas och plasmalipas kan vara förhöjda beroende på att opioidanalgetika kan orsaka konstriktion av sphincter Oddi och förhöjt tryck i gallvägarna; dessa effekter leder till en fördröjd visualisering och liknar därför en obstruktion av gallgången. Det diagnostiska värdet av bestämningar av dessa enzymer kan vara försämrat under upp till 24 timmar efter det att läkemedlet har givits. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

## 4.6 Graviditet och amning

*Graviditet:* Begränsade data från användning av metadon under graviditet hos människa visar ingen förhöjd risk för medfödda missbildningar. Utsättningsymtom/andningsdepression kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som fått kronisk behandling med metadon under graviditeten. En QT-prolongerande effekt efter maternell metadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). I allmänhet rekommenderas att man inte avgiftar patienten, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan, utan ger underhållsbehandling med metadon. Användning av metadon omedelbart före och under förlossningen rekommenderas ej på grund av risken för neonatal andningsdepression.

*Amning:* Metadon utsöndras i bröstmjolk och den genomsnittliga mjölk/plasmakvoten ligger på 0,8. Amning kan ske vid doser på upp till 20 mg dagligen. Vid högre doser måste fördelarna med amning vägas mot de möjliga negativa effekterna på barnet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metadon påverkar de psykomotoriska funktionerna till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig nivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän man uppnått stabilisering.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar vid metadonbehandling är i huvudsak de samma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som ses hos ca 20 % av patienterna.

De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, som kan uppkomma i stabiliseringsfasen. Apné, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: 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).

	<i>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</i>	<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</i>
Blodet och lymfsystemet					reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioid-patienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition		vättskeretention	anorexia		hypokalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar		eufori, hallucinationer	dysfori, agitation, insomni, desorientering, nedsatt libido		
Centrala och perifera nervsystemet		sedering	huvudvärk, synkope		
Ögon		dimsyn mios			
Öron och balansorgan		vertigo			
Hjärtat				bradykardi, hjärtklappning, fall av förlängda QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid behandling med metadon, speciellt höga doser	
Blodkärl			ansiktsrodnad, hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			lungödem, andningsdepression		
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	förstoppning	muntorrhet, glossit		

	<i>Mycket vanliga (≥1/10)</i>	<i>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</i>	<i>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</i>	<i>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</i>	<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</i>
Lever och gallvägar			gallvägsdyskinesi		
Hud och subkutan vävnad		övergående hudutslag, svettning	pruritus, urtikaria, andra hudutslag och i mycket ovanliga fall blödande urtikaria		
Njurar och urinvägar			urinretention och antidiuretisk effekt		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			nedsatt potens och amenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet	ödem i nedre extremiteterna, asteni, ödem		
Undersökningar		viktökning			

#### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

#### **4.9 Överdoser**

*Symtom:* Allvarig överdosering kännetecknas av andningssvikt, extrem dåsig het som utvecklas till stupor eller koma, maximal pupillkonstriktion, slapphet hos skelettmuskulaturen, sval och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Apné, kardiovaskulär svikt, hjärtstillestånd och dödsfall kan förekomma vid allvarliga fall av överdosering.

*Behandling:* Säkerställ luftvägarna genom assisterad eller kontrollerad ventilation.

Det kan vara nödvändigt att använda opioidantagonister, men eftersom effektdurationen för metadon är lång (36–48 timmar) och den för den mest använda antagonisten, naloxon, endast är 1–3 timmar, måste antagonistbehandlingen vid behov upprepas. Antagonister får inte ges såvida inte tecken på andningssvikt eller medvetslöshet föreligger. Om patienten är fysiskt beroende av narkotika kan administrering av en antagonist leda till akuta abstinenssymtom. Om möjligt bör användning av antagonister undvikas till sådana patienter, men om det ändå visar sig nödvändigt att administrera antagonister på grund av svår



andningsdepression, måste man iaktta stor försiktighet och antagonistdosen måste vara låg om man misstänker metadonförgiftning.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Morfinliknande analgetikum, ATC-kod N07BC02

Metadon är ett narkotiskt analgetikum som tillhör samma grupp som morfin. Substansen har en agonisteffekt på opiatreceptorerna i hjärna, benmärg och nervsystem, med hög affinitet för  $\mu$ -receptorer samt viss affinitet för  $\sigma$ - och  $\kappa$ -receptorer. Metadon verkar på ett liknande sätt som morfin, men har mindre sederande effekt. Användning av metadon kan reducera eller eliminera effekterna av andra opiater. Metadon kan i en noga titrerad dos ges oralt, utan att ge någon eufori utan endast ett tillstånd av "normalitet" under 24–32 timmar, följt av tilltagande utsättningssymtom, såvida inte en ny dos tillförs

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*Absorption:* Metadon absorberas snabbt efter oral administrering, men genomgår avsevärd första-passage-metabolism. Biotillgängligheten är över 80%. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5–7 dagar.

*Distribution:* Distributionsvolymen är 5 l/kg. Proteinbindning: upp till 90% där proteinbindningen är högre för inaktiv S-enantiomer, men med stora individuella variationer. Metadon binds huvudsakligen till surt alfa1-glykoprotein, men även till albumin och andra plasma- och vävnadsproteiner. Plasma: helblodskvoten är cirka 1:3. Metadon distribueras i vävnaderna, med högre koncentrationer i lever, lungor och njurar än i blodet.

*Metabolism:* Katalyseras främst av CYP3A4, men CYP2D6 och CYP2B6 deltar också, men i mindre utsträckning. Metabolismen utgörs främst av N-demetylering, som ger upphov till de viktigaste metaboliterna: 2-etylidin-1,5-dimetyl-3,3-difenylpyrrolidin (EDDP) och 2-etyl-5-metyl-3,3-difenyl-1-pyrrolidin (EMDP), som båda är inaktiva. Hydroxylering till metanol följt av N-demetylering till normetadol förekommer också i viss utsträckning. Andra metaboliska reaktioner förekommer också och minst åtta andra metaboliter är kända.

*Elimination:* Eliminationshalveringstid: singeldos: 10–25 timmar. Upprepade doser: 13–55 timmar. Plasmaclearance är cirka 2 ml/min/kg. Cirka 20–60% av dosen elimineras i urinen på 96 timmar (cirka 33% i omodifierad form, cirka 43% som EDDP och cirka 5–10% som EMDP). Kvoten mellan EDDP och omodifierat metadon är vanligen mycket högre i urinen hos patienter som får metadonbehandling än vid normala överdoser. Eliminationen av omodifierat metadon i urinen är pH-beroende och ökar med ökande aciditet hos urinen. Cirka 30% av dosen elimineras i faeces, men denna andel minskar normalt vid högre doser. Cirka 75% av den eliminerade substansen är i okonjugerad form.

#### *Speciella patientgrupper*

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan män och kvinnor. Eliminationen av metadon är nedsatt endast i ringa grad hos äldre (>65 år).

På grund av förhöjd exponering rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metadon i höga doser orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, varvid de flesta rapporterna gällde exencefali och defekter i centrala nervsystemet. Rachischisis i cervikalregionen sågs ibland hos möss. Utebliven slutning av neuralröret påträffades hos kycklingembryon. Metadon var ej teratogent på råttor och kaniner. Vidare sågs ett reducerat antal ungar hos råttor och förhöjd mortalitet, tillväxthämning, neurologiska beteendeeffekter och nedsatt hjärnvikt hos ungarna. Reducerad förbening i fingrar/tår, sternum och skalle påträffades hos möss och antalet foster per kull minskade. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Talk  
Povidon  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Barnskyddande HDPE-burk med HDPE-lock: 25 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Abcur AB  
Box 1452  
251 14 Helsingborg

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50900

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 2015-05-07

# 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-12-27