

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon Nordic Drugs 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 mg oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (50 ml oraaliliuosta) sisältää 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 tai 200 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi (11 g/annos), glukoosi, metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön, vadelman tuoksuinen ja makuinen liuos.

Osmolaalisuus: noin 920 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvien potilaiden ylläpitohoitoon lääkehoidon ja psykologisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Metadonihoidon edellytys on että potilas osallistuu asianomaisen viranomaisen hyväksymään huumeiden käyttäjille tarkoitettuun metadoni-korvaushoito-ohjelmaan.

Annos täytyy sovittaa yksilöllisesti kullekin potilaalle.

Tavallinen aloitusannos on 10–30 mg. Potilailla, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta suurennetaan kolmen viikon aikana aina 10 mg:n välein, tavallisesti 70 tai 80 mg:aan. Suositellun neljän viikon vakauttamisjakson jälkeen annosta sovitetaan, kunnes potilaalla ei enää ole tarvetta yliannokseen, psykomotoriset toiminnot eivät ole häiriintyneet eikä hänellä ole vieroitusoireita. Tavallinen metadoniannos on 60–120 mg päivässä, mutta jotkut henkilöt voivat tarvita suurempia annoksia. Annos määritetään kliinisen arvion ja plasman metadonipitoisuuksien seurannan perusteella. Suositeltu vakaan tilan 24 tunnin pitoisuus plasmassa on 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Kliininen arviointi on erittäin tärkeää. Metadoni annetaan yleensä kerran päivässä. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy kumulaation ja yliannostuksen vaara. Suurin suositeltu annos, jota tulee käyttää vain harvoin, on 150 mg vuorokaudessa (elleivät kansalliset suositukset poikkea tästä). Perusteena annoksen rajoittamiselle on QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien kammiotakykardian ja sydänpysähdysten esiintymistiheyden suureneminen tätä suurempia annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.4). Suuret annokset voivat myös aiheuttaa lievää (ei-toivottua) euforiaa parin tunnin ajan päivittäisen annoksen ottamisen jälkeen. Tavallista suurempia annoksia voidaan tarvita potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4 -entsyymijärjestelmää

indusoivilla aineilla (esim. HIV-potilaat). Koska indusoiva vaikutus on yksilöllinen, 150 mg:aa suurempia annoksia tulisi antaa vain varoen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaita tulee tarkkailla annoksen suurentamisen jälkeen haittavaikutusten varalta. Potilaan seerumipitoisuus kohoaa kahden tunnin ajan ja on tärkeää, että yliannostuksen oireet tai muut vakavat/epämiellyttävät reaktiot huomataan.

Joillekin potilaille kehittyy autoinduktio, joka johtaa siihen, että lääkeaine metaboloituu elimistössä nopeammin. Tällaisissa tapauksissa annosta on suurennettava kerran tai useammin, jotta optimaalinen vaikutus säilyy.

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonisti-antagonistilla (esim. buprenorfiinilla), annosta tulee pienentää vähitellen kun metadonihoito aloitetaan. Jos metadonihoito keskeytetään ja suunnitellaan siirtymistä sublinguaaliseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa), metadoniannos tulee pienentää aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamien vieroitusoireiden välttämiseksi.

Iäkkäitä tai huonokuntoisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Hoito aloitetaan tavallista pienemmällä annoksella potilailla, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, virtsaputken kurouma, astma tai pienentynyt keuhkojen tilavuus tai eturauhasen liikakasvu.

Pediatriset potilaat

Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Krooninen viruksen aiheuttama hepatiitti on yleinen suonensisäisten huumeiden käyttäjillä. Metadonia on annettava varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia hidastuu ja alkureitin metabolia on tavallista vähäisempi. Tämä saattaa johtaa metadonipitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Metadonia tulee antaa tavallista suositusta pienempi annos ja seuraavien annosten suuruus tulee määrittää kliinisen vasteen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Metadonia on annettava varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annosväliä on pidennettävä vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 10–50 ml/min ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

Hoito tulee lopettaa, jos sen teho ei ole riittävä tai jos potilas ei siedä sitä. Vaikutus on arvioitava kansallisten suositusten mukaisesti.

Jos hoito lopetetaan, se tulee tehdä pienentäen annosta vähitellen. Annosta voidaan pienentää alussa suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa annosta tulee pienentää hitaasti (kun annos on 20 mg vuorokaudessa tai vähemmän).

Katso lisätietoja metadonihoitoa koskevista kansallisista suosituksista.

Antotapa

Vain suun kautta. Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida.

4.3 Vasta-aiheet

Hengityslama.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti hengitysteitä ahtauttava sairaus.

Samanaikainen MAO-estäjien käyttö tai antaminen kahden viikon kuluessa MAO-estäjien käytön lopettamisen jälkeen.

Käyttö lapsille on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metadonihoidon aikana ja erityisesti suuria annoksia (> 100 mg/vrk) käytettäessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Metadonia tulee antaa varoen potilaille, joilla on pidentyneen QT-ajan riski, kuten esim. potilailla,

- joilla on aiemmin todettu pitkä QT-aika
- joilla on pitkälle edennyt sydänsairaus
- joita hoidetaan samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä
- joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymin estäjillä

EKG-seurantaa tulee harkita potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen vaaratekijöitä, erityisesti naisilla.

Metadonin käyttöön liittyvät varotoimet ovat samat kuin muilla opioideilla.

Akuutit astmakohtaukset, vaikea ahtauttava keuhkosairaus, cor pulmonale, heikentynyt hengitysreservi, hypoksia ja hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita. Jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

Muut opioidit, alkoholi, barbituraatit, bentsodiatsepiinit ja muut voimakkaasti sedatoivat psykoaktiiviset lääkkeet voimistavat metadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia, joten niiden samanaikaista antamista on vältettävä.

Opioidiantagonistien tai agonisti-antagonistien samanaikaista antoa tulee välttää (paitsi hoidettaessa yliannostusta), sillä se saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Kun annoksen sovittaminen aloitetaan, potilasta on tarkkailtava lääkkeen annon jälkeen, jotta mahdolliset epänormaalit reaktiot ja haittavaikutukset voidaan havaita. Lääkkeen pitoisuudet seerumissa suurenevat noin kahden tunnin ajan ja on tärkeää havaita yliannostuksen oireet tai muut vaaralliset/vakavat reaktiot.

Metadonia on käytettävä varoen maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta voi heikentää metadonin metaboliaa ja siksi annosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2). Pienempi aloitusannos on annettava potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema (lääke voi suurentaa hengityslaman ja pidentyneen keskushermostolaman vaaraa), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten vaara), maksan vajaatoiminta (opioidit metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (lääke voi vähentää hengitysvireyttä ja lisätä hengitysteiden virtausvastusta), virtsaputken kurouma tai eturauhasen liikakasvu (lääke voi aiheuttaa virtsaretenttiota) (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta: Opioidikipulääkkeet voivat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

Sukupuolihormonien väheneminen ja kohonnut prolaktiini: Pitkäaikaiseen opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien määrän vähenemistä ja prolaktiinin määrän lisääntymistä. Oireita ovat muun muassa libidon heikentyminen, impotenssi ja amenorrea.

Hypoglykemia: Metadonin yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä on havaittu hypoglykemiaa. Verensokerin säännöllistä seurantaa suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on päävamma tai kallonsisäisen paineen nousua aiheuttava tila. Metadonia ei tule käyttää potilailla, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Atropiinin tai muun spasmolyytin antaminen profylaktisesti voi olla tarpeen potilailla, joilla on munuaiskiviä

tai sappikiviä.

lääkeillä potilailla ja kardiovaskulaarisairauksista kärsivillä potilailla on suurentunut hypotension ja pyörtymisen vaara.

Tämä lääkevalmiste sisältää 11 g sakkaroosia ja 2,5 g glukoosia annosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasipuute, ei pitäisi käyttää tätä lääkevalmistetta. Koostumus tulee huomioida myös diabetespotilailla. Metadon Nordic Drugs sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia, joka voi aiheuttaa allergisen reaktion, mahdollisesti viivästyneen.

Pediatriset potilaat

Lapset ovat herkempiä kuin aikuiset, minkä vuoksi pienet annokset voivat aiheuttaa myrkytyksen. Jotta lapset eivät ottaisi vahingossa metadonia, se tulee säilyttää turvallisessa paikassa lasten ulottumattomissa, jos sitä toimitetaan kotona säilytettäväksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

P-glykoproteiinin estäjät: Metadoni on p-glykoproteiinin substraatti; kaikki p-glykoproteiinia estävät lääkevalmisteet (esim. kinidiini, verapamiili, siklosporiini) voivat siksi nostaa metadonin pitoisuuksia seerumissa. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua lisääntyneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

CYP3A4-entsyymin induktorit: Metadoni on CYP3A4-substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin induktio aiheuttaa metadonin puhdistuman lisääntymistä ja plasmapitoisuuksien vähenemistä. Tämän entsyymin induktorit (barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirensi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni, *Hypericum perforatum* (mäkikuisma)) voivat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi kun metadonilla (35–100 mg/vrk) hoidetut potilaat saivat kolmen viikon ajan 600 mg efavirensia vuorokaudessa, suurin pitoisuus plasmassa aleni 48 % ja AUC 57 %.

Entsyyymi-induktion seuraukset ovat selvempiä, jos induktori annetaan metadonihoidon alkamisen jälkeen. Vieroitusoireita on ilmoitettu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena ja sen vuoksi voi olla tarpeen suurentaa metadoniannosta. Jos hoito CYP3A4-induktorilla keskeytetään, metadoniannosta tulee pienentää.

CYP3A4-entsyymin estäjät: Metadoni on CYP3A4-substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto aiheuttaa metadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4-estäjien (esim. kannabinoidit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluksetiini, fluvoksamiini, nefatsodoni, telitromysiini ja greippimehu) anto saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa. Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu suurentavan seerumipitoisuuksien ja metadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 %. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadoniylläpitoisuuksissa oleville potilaille, yliannostuksen vaaran mahdollisuus on tiedostettava.

Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet: Metadoni on heikko emäs. Virtsan happamuutta lisäävät aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat suurentaa metadonin puhdistumaa munuaisissa. Metadonilla hoidettavien potilaiden tulisi välttää ammoniumkloridia sisältäviä valmisteita.

Samanaikainen HIV-infektion hoito: Jotkut proteaasin estäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät alentavan metadonin pitoisuutta seerumissa. Pelkän ritonaviirin annon on todettu kaksinkertaistavan metadonin AUC-arvon. Metadonin käyttö suurentaa sekä peroraalisesti että laskimoon annetun tsidovudiinin (nukleosidianalogi) pitoisuuksia plasmassa. Pitoisuudet suurenevät enemmän tsidovudiinin peroraalisen kuin laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estymisestä, mikä johtaa tsidovudiinin puhdistuman vähenemiseen. Metadonihoidon aikana potilaita on seurattava huolellisesti tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden oireiden varalta, ja tsidovudiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Koska tsidovudiinilla ja metadonilla on yhteisvaikutuksia (tsidovudiini on CYP3A4-induktori), tyypillisiä opioidien

vieroitusoireita voi kehittyä samanaikaisen käytön aikana (päänsärky, lihaskivut, väsymys ja ärtyisyys).

Didanosini ja stavudiini: Metadoni viivästyttää stavudiinin ja didanosinin imeytymistä ja lisää niiden alkureitin metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosinin hyötyosuuden vähenemiseen.

Metadoni voi kaksinkertaistaa desipramiinin pitoisuudet seerumissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Opioidiantagonistit: Naloksoni ja naltreksoni estävät metadonin vaikutuksia ja aiheuttavat vieroitusoireita.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet: Keskushermostoa lamaavat lääkkeet voivat aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, voimakasta sedaatiota tai kooman, minkä vuoksi voi olla tarpeen pienentää toisen tai molempien lääkkeiden annosta. Metadonihoidossa hitaasti eliminoituvalle metadonille kehittyvä toleranssi vähitellen ja jokainen annoksen suurentaminen voi 1-2 viikon jälkeen aiheuttaa hengityslaman oireita. Annosta on sovittava varoen ja suurennettava hitaasti ja potilasta huolellisesti seuraten.

Peristaltiikan estyminen: Metadonin ja peristaltiikkaa estävien valmisteiden (loperamidi ja difenoksyylaatti) samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidikipulääkkeiden ja muskariinireseptoreita salpaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan ummetukseen tai suolilamaan, erityisesti pitkäaikaiskäytössä.

QT-ajan piteneminen: Metadonia ei saa käyttää yhdessä QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Niitä ovat mm. rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fentiatsiinit), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertraliini) tai antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini).

Serotonergiset lääkkeet: Serotonergista oireyhtymää voi esiintyä, jos metadonia käytetään samanaikaisesti petidiinin, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien tai serotoniinitasoa vaikuttavien lääkkeiden, kuten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisen masennuslääkkeiden (TCA), kanssa. Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaumus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai ruoansulatuskanavan oireet.

MAO-estäjät: MAO-estäjien samanaikainen anto voi aiheuttaa voimistunutta keskushermoston lamausta, vaikeaa hypotensiota ja/tai hengityspysähdyksen. Metadonia ei pidä käyttää MAO-estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO-estäjien käytön jälkeen (ks. kohta 4.3).

Opioidikipulääkkeet viivästyttävät mahan tyhjenemistä ja näin ollen häiritsevät tiettyjen kokeiden tuloksia. Teknetium Tc 99m -disofeniinin pääsy ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipulääkkeet voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja suurentaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset johtavat em. anatomisten alueiden hidastuneeseen kuvantumiseen, mikä muistuttaa sappitehyeen tukkeumaa. Näiden entsyymien määrityksen diagnostinen käyttökelpoisuus voi heikentyä jopa 24 tunniksi lääkkeen annon jälkeen. Hengityslamasta johtuva hiilidioksidiretentio voi suurentaa aivoselkäydinnesteen painetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metadonin käytöstä ihmisillä raskauden aikana oleva rajallinen tieto ei viittaa siihen, että metadoni aiheuttaisi synnynnäisiä poikkeavuuksia. Vieroitusoireita/hengityslamaa voi esiintyä vastasyntyneillä, joiden äidit saivat pitkäaikaista metadonihoitoa raskauden aikana. QT-aikaa pidentävää vaikutusta äidin metadonin altistumisen jälkeen ei voida sulkea pois ja 12 kytkenän EKG-tutkimus tulee suorittaa, jos vastasyntyneellä on bradykardia, takykardia tai sydämen epäsäännöllinen rytmi. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaan vieroittamista ei yleensä suositella, etenkin 20. raskausviikon jälkeen, vaan mieluummin annetaan metadoni-ylläpitohoitoa. Metadonin käyttöä juuri ennen synnytystä ja sen aikana ei suositella vastasyntyneen hengityslaman vaaran vuoksi.

Imetys

Metadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla metadonihoitona vakaa ylläpitoannos ja käyttääkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, metadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehotettava imettävää äitiä tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta, ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvän metadonin määrä ei riitä täysin estämään vieroitusoireita rintaruokituilla vauvoilla, se saattaa lieventää vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän vaikeusastetta. Jos imetys on lopetettava, se on tehtävä vähitellen, koska äkillinen lopettaminen saattaa lisätä lapsen vieroitusoireita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metadoni vaikuttaa potilaan psykomotorisiin toimintoihin niin kauan kunnes potilaan tila on vakautettu sopivalle tasolle. Potilaan ei sen vuoksi pitäisi ajaa autolla eikä käyttää koneita ennen kuin vakaa tila on saavutettu ja huumeiden väärinkäyttöön liittyviä oireita ei ole esiintynyt kuuteen kuukauteen. Ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn palautuminen on paljolti yksilöllistä ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Lisätietoja löytyy metadonihoitoa koskevista kansallisista suosituksista.

4.8 Haittavaikutukset

Metadonihoidon haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samoja kuin muita opioideja käytettäessä. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy keskimäärin 20 %:lla metadonihoitoa saavista avohoitopotilaista, joiden lääkehoidon hallinta on usein riittämätöntä.

Metadonin vakavin haittavaikutus on hengityslama, mikä voi ilmaantua vakauttamisvaiheen aikana. Hengityspysähdyksiä, sokkeja ja sydämenpysähdyksiä on myös raportoitu. Alla lueteltuja haittavaikutuksia esiintyy useimmin henkilöillä, joilla ei ole opioiditoleranssia.

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 - < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					palautuvaa trombosytopenia on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	ruokahaluttomuus		hypokalemia, hypomagnesemia ja hypoglykemia
Psykkiset häiriöt		euforia, hallusinaatiot	dysforia, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido		
Hermosto		sedaatio	päänsärky, pyörtyminen		
Silmät		näön sumentuminen, mioosi			
Kuulo ja		huimaus			

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 - < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
tasapainoelin					
Sydän				bradykardia, sydämentykytys, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardia on raportoitu metadonihoidon aikana etenkin suurilla annoksilla	
Verisuonisto			kasvojen punoitus, hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			keuhkoedeema, hengityslama		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu	ummetus	suun kuivuus, glossiitti		
Maksa ja sappi			sappiteiden toimintahäiriö		
Iho ja ihonalainen kudos		ohimenevä ihottuma, hikoilu	kutina, urtikaria, muu ihottuma sekä hyvin harvoin verta vuotava urtikaria		
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaampi ja antidiureettinen vaikutus		
Sukupuolielimet ja rinnat			potenssin heikkeneminen ja amenorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus	alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus		
Tutkimukset		painon nousu			

Metadonin pitkäaikaiskäytössä, esim. ylläpito-hoidossa, haittavaikutukset vähenevät asteittain useiden viikkojen kuluessa. Ummetus ja hikoilu ovat kuitenkin usein pysyviä haittavaikutuksia.

Metadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa samanlaiseen riippuvuuteen kuin morfiinin käyttö. Vieroitusoireet ovat samankaltaisia kuin morfiinin ja heroiinin aiheuttamat, mutta lievempiä ja pitkäkestoisempia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet: Vakavan yliannostuksen oireita ovat hengitysvajaus, äärimmäinen uneliaisuus, joka etenee tokkuraksi tai koomaksi, pupillien maksimaalinen supistuminen, luustolihasten velttous, kylmä ja hikinen iho sekä joskus bradykardia ja hypotensio. Vaikeat yliannostukset, varsinkin suonensisäisessä käytössä, voivat johtaa hengityspysähdykseen, sydämen toiminnanvajakseen, sydämenpysähdykseen ja kuolemaan. Hypoglykemiaa on raportoitu.

Hoito: Varmista hengitys avustavalla tai kontrolloidulla mekaanisella ventilaatiolla. Voi olla tarpeen käyttää opioidiantagonisteja, mutta koska metadonin vaikutus on pitkä (36–48 tuntia) ja yleisimmin käytetyn antagonistin, naloksonin, vain 1–3 tuntia, antagonistihoito on toistettava tarvittaessa. Antagonisteja ei saa käyttää, jos ei ole merkkejä hengitysvajauksesta tai tajunnan menetyksestä. Jos potilaalla on fyysinen opidoidiriippuvuus, antagonistin antaminen voi johtaa akuutteihin vieroitusoireisiin. Jos mahdollista, antagonistien käyttöä tulee välttää tällaisilla potilailla. Jos niiden käyttö kuitenkin on välttämätöntä vaikean hengityslaman vuoksi, suurta varovaisuutta on noudatettava ja antagonistiannoksen tulee olla pieni epäiltäessä metadonimyrkytystä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeaineet.
ATC-koodi: N07BC02.

Metadoni on morfiinin kanssa samaan ryhmään kuuluva opioidikipulääke. Aine on aivojen, luuytimen ja hermoston opioidireseptoreiden agonisti ja sillä on suuri affiniteetti μ -reseptoreihin sekä kohtalainen affiniteetti σ - ja κ -reseptoreihin. Metadonin vaikutus on samankaltainen kuin morfiinin, mutta se on vähemmän sedatiivinen. Metadonin käyttö voi vähentää tai poistaa toisten opioidien vaikutusta. Huolellisesti sovitettuna annoksena metadonia voidaan antaa suun kautta niin että se ei aiheuta euforiaa tai muita tuntemuksia 24–32 tunnin aikana. Tämän jälkeen vieroitusoireet alkavat vähitellen voimistua, ellei anneta seuraavaa annosta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Metadoni imeytyy suun kautta otettuna nopeasti, mutta sen alkureitin metabolia on huomattavaa. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5–7 päivässä.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus: 5 l/kg. Sitoutuminen proteiineihin: jopa 90 %, mutta yksilölliset erot ovat hyvin suuria. Metadoni sitoutuu lähinnä alfa-1-glykoproteiinihappoon, mutta myös albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin. Plasma: suhde kokovereen on noin 1:3. Metadoni jakautuu kudoksiin, ja maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa sen pitoisuus on suurempi kuin veressä.

Biotransformaatio: Metabolia tapahtuu lähinnä CYP3A4-entsyymin katalysoimana, vähemmän myös CYP2D6- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä. Pääasiallinen metaboliatiie on N-demetylaatio, jonka tuloksena ovat tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet 2-etyliidiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EMDP), jotka ovat molemmat inaktiivisia. Lisäksi tapahtuu hydroksylaatiota metanoliksi ja edelleen N-demetylaatiota normetadoliksi. Myös muita metaboliareaktioita tapahtuu, ja tunnetaan ainakin kahdeksan muuta metaboliittia.

Eliminaatio: Eliminaation puoliintumisaika: kerta-annos: 10–25 tuntia. Toistuva anto: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 % annoksesta eliminoituu virtsaan 96 tunnin kuluessa

(noin 33 % muuttumattomassa muodossa, noin 43 % EDDP:nä ja noin 5–10 % EMDP:nä). EDDP:n ja muuttumattoman metadonin suhde virtsassa on tavallisesti paljon suurempi metadonihoidon saavilla potilailla kuin tavallisessa yliannostuksessa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan riippuu pH:sta ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta poistuu ulosteeseen, mutta tämä osuus yleensä pienenee annoksen suuretessa. Noin 75 % kokonaiseliminaatiosta on konjugoimatonta.

Erityisryhmät

Naisten ja miesten farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja. Iäkkäillä (> 65-vuotiailla) metadonin puhdistuma on vain hieman pienempi kuin nuoremmilla.

Suurentuneen altistuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurina annoksina metadoni aiheutti murmeleilla, hamstereilla ja hiirillä kongenitaalisia vaurioita, joista useimmin raportoituja olivat eksenkefalia ja keskushermostovauriot. Servikaalisen alueen selkärankahalkiota havaittiin joskus hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumishäiriöitä havaittiin kanan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin myös poikasluvun vähentymistä, ja poikasissa havaittiin lisääntynyttä kuolleisuutta, kasvun taantumista, neurologisia käyttäytymismuutoksia sekä aivojen painon laskua. Hiirillä havaittiin varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä samoin kuin sikiöiden määrän alenemista kussakin pentueessa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Glukoosimonohydraatti
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Vadelma-aromi
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Muovipullo, jossa on lapsiturvallinen polyeteenikorkki.
Yksi pullo sisältää 50 ml liuosta. Yhden pullon tai 7 pullon pakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitusmerkit hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Suomessa yli 150 mg sisältävät pullot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisten käsiteltäviksi.

(160, 170, 180, 190 ja 200 mg:n kerta-annokset).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nordic Drugs AB,
Box 300 35,
SE-200 61 Limhamn
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 32351, 15 mg: 32352, 20 mg: 32353, 25 mg: 32354, 30 mg: 32355, 35 mg: 32356, 40 mg: 32357, 45 mg: 32358, 50 mg: 32359, 55 mg: 32360, 60 mg: 32361, 70 mg: 32362, 80 mg: 32363, 90 mg: 32364, 100 mg: 32365, 110 mg: 32366, 120 mg: 32367, 130 mg: 32368, 140 mg: 32369, 150 mg: 32370, 160 mg: 32371, 170 mg: 32372, 180 mg: 32373, 190 mg: 32374, 200 mg: 32375

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.9.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.8.2020