

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methadone Martindale Pharma 2 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 2 mg metadonihydrokloridia.  
Sisältää myös Sunset Yellow väriainetta (E110) 0,008 mg/ml  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.  
Kirkas, keltainen tai oranssi appelsiinintuoksuinen liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Metadonihoitoa saavan potilaan tulee osallistua sosiaali- ja terveysministeriön hyväksymään huumeiden käyttäjille tarkoitettuun korvaushoito-ohjelmaan.

Vain suun kautta. Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida.

Annos tulee säätää kullekin potilaalle yksilöllisesti.

Tavallinen aloitusannos on 10–30 mg. Potilailla, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan kolmen viikon aikana aina 10 mg:n välein, yleensä 70 tai 80 mg:aan asti. Neljän viikon suositellun vakauttamisjakson jälkeen annosta muutetaan, kunnes potilaalla ei enää ole tarvetta intoksikaatioon eikä kliinisiä merkkejä psykomotorisen toiminnan vaikutuksista tai vieroitusoireita. Tavallinen metadoniannos on 60–120 mg päivässä, mutta jotkut henkilöt voivat tarvita suurempia annoksia. Annos tulee määrittää klinisen arvion ja seerumipitoisuuksien seurannan perusteella. 24 tunnin suositeltu steady-state pitoisuus seerumissa on 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Kliininen arviointi on erittäin tärkeää. Metadoni annetaan yleensä kerran päivässä. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy akkumulaatio- ja yliannostusriski. (500 ml:n pakkauskoko on tarkoitettu ainoastaan terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön.) Suurin suositeltu annos, jota tulee käyttää vain harvoin, on 150 mg vuorokaudessa (elleivät kansalliset suositukset toisin määrää). Perusteena annoksen rajoittamiselle on QT-ajan pidentymisen, käänntyvien kärkien kammiotakykardian ja sydämenpysähdysten esiintymistiheyden kasvu tätä suurempia annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.4). Suuret annokset voivat myös aiheuttaa lievää (mutta ei-toivottua) euforiaa muutaman tunnin ajan päivittäisen annoksen jälkeen.

Potilaita tulisi tarkkailla annoksen nostamisen jälkeen ei-toivottujen reaktioiden varalta. Potilaan seerumipitoisuus kohoaa enintään kahden tunnin ajaksi, ja siksi on tärkeää, että yliannostuksen tai muiden vakavien/epämielelyttävien reaktioiden merkit huomataan.

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

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonisti-antagonistilla (esim. buprenorfiinilla), annosta tulee pienentää vähitellen metadonihoidon alkaessa. Jos metadonihoito keskeytetään ja siirtymistä kielenalaiseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa) suunnitellaan, metadoniannosta tulee pienentää aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

Iäkkäiden tai sairaiden potilaiden lääkityksessä on noudatettava varovaisuutta. Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3). Aloitusannosta on pienennettävä potilailla, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, mykxedeema, virtsaputken kurouma, astma tai eturauhasen liikakasvu tai joiden keuhkojen tilavuus on pienentynyt.

#### Maksan vajaatoiminta

Krooninen viruksen aiheuttama hepatiitti on yleinen huumeiden käyttäjillä. Metadonia on annettava varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia viivästyy ja alkureitin metabolian vaikutus vähenee. Tämä saattaa johtaa metadonipitoisuuden nousuun plasmassa. Metadonia pitää antaa suositusta pienempinä annoksina ja potilaan kliininen vaste on ohjenuorana jatkoannoksia määrättäessä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa metadonia 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 senteho ei ole riittävä tai jos potilas ei siedä sitä. Vaikutus on arvioitava kansallisten suositusten mukaisesti.

Hoidon lopetuksen on tapahduttava vähitellen annosta vähentäen. Annosta voidaan pienentää alussa suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa annoksen pienentäminen tulee tehdä hitaammin (kun hoitoannos on 20 mg vuorokaudessa tai vähemmän).

Lisätietoja löytyy metadonihoitoa koskevista kansallisista suosituksista.

### 4.3 Vasta-aiheet

Hengityslama.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Akuutti hengitysteitä ahtaava sairaus.

MAO:n estäjien samanaikainen anto tai MAO:n estäjien käyttö edeltävän kahden viikon aikana.

Valmistetta ei tule käyttää lapsilla.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

- joilla on tunnettu aiempi QT-ajan pidentymä
- joilla on pitkälle edennyt sydänsairaus
- joita hoidetaan samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä

- joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien estäjillä.

EKG-seuranta tulee harkita potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, erityisesti naisilla.

Lapset ovat aikuisia herkempiä, minkä vuoksi jo hyvin pienetkin annokset voivat aiheuttaa myrkytyksiä. Jotta voidaan estää metadonimyrkytykset lapsilla, metadonia tulee kotihoidossa säilyttää lasten ulottumattomissa.

Varoimet, joihin tulee varautua metadonin käytössä, ovat samat kuin muidenkin opiaattien käytössä.

Akuitit astmaohtaukset, vakava ahtauttava keuhkosairaus, cor pulmonale, heikentynyt hengitysreservi, hypoksia ja hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita. Jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

Muiden opiaattien, alkoholin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja muiden voimakkaasti rauhoittavien psykoaktiivisten lääkkeiden samanaikaista antoa on vältettävä, sillä ne saattavat voimistaa metadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Narkoottisten antagonistien tai agonisti-antagonistien samanaikaista antoa tulee välttää (lukuun ottamatta yliannostuksen hoitoa), koska se saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Annosta nostettaessa potilasta on tarkkailtava heti lääkkeenannon jälkeen, jotta mahdolliset epänormaalit reaktiot ja haittavaikutukset voidaan havaita. Lääkkeen seerumipitoisuudet potilaassa nousevat noin kahdeksi tunniksi, ja on tärkeää havaita kaikki mahdolliset yliannostusreaktiot 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 (voi lisätä hengityslaman ja pidentyneen keskushermostolaman riskiä), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten riski), maksan vajaatoiminta (opioidit metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (saattaa vähentää hengitysvireyttä ja lisätä hengitysteiden virtausvastusta), virtsaputken kuruuma tai eturauhasen liikakasvu (saattaa aiheuttaa virtsaummen) (ks. kohta 4.2).

Erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on pään vammoja tai tiloja, joihin liittyy kallonsisäisen paineen nousua. Metadonia ei tule käyttää potilailla, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Profylaktinen atropiini- tai muu spasmolyyttilääkitys saattaa olla tarpeen potilailla, joilla on munuaiskiviä tai sappikiviä.

Läikkäillä potilailla ja kardiovaskulaarisairauksista kärsivillä potilailla on lisääntynyt hypotensio- ja pyörtymisriski.

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita, sekä appelsiiniaromia (sisältää propyleeniglykolia), joka saattaa aiheuttaa alkoholin kaltaisia oireita.

#### **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 seerumipitoisuuksia. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua lisääntyneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

*CYP3A4-entsyymin induktorit:* Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin induktio aiheuttaa metadonin puhdistuman lisääntymistä ja plasmapitoisuuksien vähenemistä. Tämän entsyymin induktorit, kuten barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirensi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni, mäkkikuisma (*Hypericum perforatum*) saattavat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi kolmen viikon hoitajakson jälkeen, jonka aikana annettiin 600 mg efavirensia vuorokaudessa, keskimääräinen maksimaalinen plasmapitoisuus väheni 48 prosentilla ja AUC 57 prosentilla metadonihoidossa (35–100 mg vuorokaudessa) saaneilla potilailla.

Entsyymin induktion seuraukset ovat selvempiä, jos induktori annetaan metadonihoidon jo alettua. Vieroitusoireita on ilmoitettu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena, ja sen vuoksi metadoniannosta saattaa olla tarpeen nostaa. Jos hoito CYP3A4:n induktorilla keskeytetään, metadoniannosta tulee pienentää.

*CYP3A4-entsyymin estäjät:* Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto aiheuttaa metadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien (esim. kannabinoideit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluksetiini, fluvoksamiini, nefatsodoni ja telitromysiini) anto saattaa johtaa metadonin plasmapitoisuuksien kohoamiseen. Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu nostavan seerumipitoisuuksien ja metadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 prosenttia. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonihoidossa oleville potilaille, yliannostusriskin mahdollisuus on tiedostettava.

*Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet:* Metadoni on heikko emäs. Virtsan happamuutta lisäävät aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat lisätä metadonin puhdistumaa munuaisissa. Metadonilla hoidettavia potilaita kehoitetaan välttämään ammoniumkloridia sisältäviä valmisteita.

*Samanaikainen HIV-infektion hoito:* Jotkut proteaasiestäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakvinaaviiri) näyttävät alentavan metadonin seerumipitoisuutta. Annettaessa pelkästään ritonaviiria on havaittu metadonin AUC-arvon kaksinkertaistuvan. Tsidovudiinin (eräs nukleosidianalogi) plasmapitoisuudet nousevat metadonia käytettäessä sekä tsidovudiinin peroraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Nousu on huomattavampaa tsidovudiinin peroraalisen kuin laskimonsisäisen annon jälkeen. Nämä ilmiöt johtuvat todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estymisestä ja siksi tsidovudiinin alentuneesta puhdistumasta. Metadonihoidon aikana potilaita on seurattava huolellisesti tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien varalta. Tämän vuoksi voi olla tarpeen pienentää tsidovudiiniannosta. Koska tsidovudiinilla ja metadonilla on yhteisvaikutuksia (tsidovudiini on CYP3A4:n induktori), tyypillisiä opioidivieroitusoireita voi kehittyä samanaikaisen käytön aikana (päänsärky, lihaskipu, väsymys ja ärtyvyys).

*Didanosiini ja stavudiini:* Metadoni viivästyttää stavudiinin ja didanosiinien imeytymistä ja lisää niiden alkureitin metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiinien hyötyosuuden vähenemiseen.

Metadoni saattaa kaksinkertaistaa desipramiinin seerumipitoisuudet.

### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

*Opioidiantagonistit:*

Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät metadonin vaikutuksia ja indusoivat vieroitusoireita.

*Keskushermostoa lamaavat lääkevalmisteet.* Keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat lisätä hengityslaman, hypotension, voimakkaan sedaation tai kooman riskiä. Sen vuoksi toisen tai kummankin lääkevalmisteen annosta voi olla tarpeen pienentää. Metadonihoidossa hitaasti poistuva metadoni aiheuttaa hitaan toleranssin kehittymistä, ja jokainen annoksen nosto voi 1–2 viikon jälkeen aiheuttaa hengityslaman oireita. Siksi annosta on muutettava varoen ja nostettava hitaasti. Huolellinen seuranta tässä yhteydessä on välttämätöntä.

*Peristaltiikan inhibitio:* Metadonin ja peristaltiikkaa estävien valmisteiden (loperamidi ja difenoksyylaatti) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vakavaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidikipulälääkkeet yhdessä antimuskariinilääkkeiden kanssa käytettyinä saattavat johtaa vakavaan ummetukseen tai suolilamaan, erityisesti pitkäaikaiskäytössä.

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

*MAO:n estäjät:* MAO:n estäjien samanaikaisesta annosta saattaa seurata voimistunut keskushermoston inhibitio, vakava hypotonia tai hengityspysähdys. Metadonia ei tule käyttää MAO:n estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon tällaisen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Opioidikipulälääkkeet viivästyttävät mahan tyhjenemistä ja tekevät näin ollen kokeiden tulokset epäluotettaviksi. Teknetium Tc 99m -disofeniinin pääsy ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipulälääkkeet saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen konstriktiota ja sappiteiden paineen nousua. Nämä vaikutukset johtavat em. anatomisten alueiden hidastuneeseen kuvantumiseen, mikä muistuttaa sappitehyeen tukkeumaa. Näiden entsyymien määrityksen diagnostinen käyttökelpoisuus saattaa heikentyä jopa 24 tunniksi sen jälkeen kun lääke on annettu. Aivo-selkäydinnesteen paine saattaa nousta hengityslaman indusoiman hiidioksiidiretent ion johdosta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus:*

Metadonin käytöstä ihmisillä raskauden aikana on vain rajallista tietoa, eivätkä tiedot viittaa siihen, että metadoni aiheuttaisi synnynnäisiä poikkeavuuksia. Vieroitusoireita/hengityslamaa voi esiintyä vastasyntyneillä, joiden äitejä hoidettiin kroonisesti metadonilla raskauden aikana.

Raskauden aikaisen metadonialtistuksen vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida poissulkea. 12-kytkentäinen EKG pitää tutkia, jos vastasyntyneellä on bradykardiaa, takykardiaa tai epäsäännöllinen syke.

Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaan vieroittamista ei yleensä suositella, etenkin 20. raskausviikon jälkeen, vaan potilaalle tulisi antaa ylläpitohoitoa metadonilla. Metadoni-oraaliliuoksen käyttöä juuri ennen synnytystä ja sen aikana ei suositella vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi.

##### *Imetys:*

Metadoni erittyy äidinmaitoon ja keskinääräinen maito/plasma-suhde on 0,8. Imetystä voidaan jatkaa korkeintaan 20 mg vuorokausiannoksilla. Suuremmilla annoksilla imetyksen hyöty ja mahdolliset lapsen kohdistuvat haittavaikutukset on punnittava tarkkaan.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Metadoni vaikuttaa potilaan psykomotorisiin toimintoihin niin kauan kunnes potilaan tila on vakautettu sopivalle tasolle. Potilaan ei siis tule ajaa autolla eikä käyttää koneita ennen kuin vakaa tila on saavutettu ja huumeiden väärinkäytöstä aiheutuneiden oireiden loppumisesta on kulunut vähintään kuusi kuukautta. 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 samat kuin muissa opioidihoidoissa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy keskimäärin 20 prosentilla metadonihoitoa saavista avohoitopotilaista. Tällä potilasryhmällä lääkehoidon hallinta on usein epätydyttävää.

Metadonin vakavin haittavaikutus on hengityslama, mikä voi ilmaantua vakauttamisvaiheen aikana. Hengityspysähdyksiä, sokkeja ja sydämenpysähdyksiä on myös raportoitu.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Näitä haittavaikutuksia havaitaan useammin henkilöillä, jotka eivät ole opioiditoleranteja. Esiintyvyyssryhmät luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Elinjärjestelmä MedDRA	Esiintymistiheys	Haittatapahtuma
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hypokalemia, hypomagnesemia
	Yleinen	Nesteretentio
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Palautuvaa trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Keuhkoedeema, hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Suun kuivuus, glossiitti
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Euforia, hallusinaatiot
	Melko harvinainen	Dysforia, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huimaus
Silmät	Yleinen	Näön sumentuminen, miöosi

Hermosto	Yleinen Melko harvinainen	Sedaatio Päänsärky, pyörtyminen
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen Melko harvinainen	Ohimenevä ihottuma, hikoilu Kutina, urtikaria, muu ihottuma sekä hyvin harvoissa tapauksissa verta vuotava urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Melko harvinainen	Väsytys Alaraajojen turvotus, voimattomuus, yleinen turvotus
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Sappiteiden toimintahäiriö
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kasvojen punotus, hypotensio
Sydän	Harvinainen	Bradykardiaa, sydämentykytystä, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (torsade de pointes) on raportoitu metadonihoidon aikana etenkin suuremmilla annoksilla.
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaumpi ja antidiureettinen vaikutus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Potenssin heikkeneminen ja amenorrea

Metadonin pitkäaikaiskäytössä (esim. ylläpito-hoidossa) haittavaikutukset vähenevät progressiivisesti useiden viikkojen kuluessa. Ummetusta ja hikoilua esiintyy kuitenkin senkin jälkeen usein.

Metadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa morfiiniriippuvuuden kaltaiseen tilaan. Vieroitusoireyhtymät ovat samankaltaisia kuin morfiinin ja heroinin yhteydessä tavatut, mutta lievempiä ja pitkäkestoisempia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivuston [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) kautta tai osoitteeseen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet:

Vakavaan yliannostukseen liittyy hengitysvajaus, äärimmäinen uneliaisuus, joka kehittyy sulkutilaksi tai koomaksi, pupillien äärimmäinen supistuminen, luustolihas-veltous, kylmä ja tahmea iho sekä toisinaan bradykardia ja hypotensio. Vaikeat yliannostukset, varsinkin suonensisäisessä käytössä, voivat johtaa hengityspysähdykseen, sydämen toiminnanvajakseen, sydämenpysähdykseen ja kuolemaan.

## **Hoito:**

Varmista hengitys avustavalla tai kontrolloidulla mekaanisella ventilaatiolla. Opioidiantagonisteja saattaa olla tarpeen käyttää, mutta koska metadonin vaikutus on pitkäkestoista (36–48 tuntia) ja yleisimmin käytetyn antagonistin, naloksonin, vain 1–3 tuntia, antagonistihoito on toistettava tarvittaessa. Antagonisteja ei saa käyttää, mikäli merkkejä hengitysvajauksesta tai tajunnan menetyksestä ei ole. Jos potilas on fyysisesti riippuvainen huumausaineista, antagonistin antaminen voi johtaa akuutteihin vieroitusoireisiin. Mikäli mahdollista, antagonistien käyttöä tulee välttää tällaisilla potilailla. Jos niiden käyttö kuitenkin on välttämätöntä vaikean hengityslaman vuoksi, suurta varovaisuutta on noudatettava, ja alhaista antagonistiannosta tulee käyttää, jos epäillään metadonimyrkytystä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Metadoni on narkoottinen kipulääke, joka kuuluu samaan ryhmään morfiinin kanssa. Aineella on agonistinen vaikutus aivojen, luuytimen ja hermoston opiaattireseptoreihin ja sillä on korkea affiniteetti  $\mu$ -reseptoreihin sekä kohtalainen affiniteetti  $\sigma$ - ja  $\kappa$ -reseptoreihin. Metadoni toimii samankaltaisesti kuin morfiini, mutta sen sedatiivinen vaikutus on heikompi. Metadonin käyttö voi vähentää tai eliminoida toisten opiaattien vaikutusta. Huolellisesti titrattuna annoksena metadonia voidaan antaa peroraalisti ilman, että potilas kokee euforiaa tai päihtymyksen tunnetta 24–32 tunnin ajan. Tämän jälkeen vieroitusoireet alkavat vähitellen voimistua, jos uutta annosta ei anneta.

### **5.2 Farmakokineetikka**

*Imeytyminen:* Metadoni imeytyy peroraalisen annon jälkeen 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 yksikölliset erot ovat erittäin suuria. Metadoni sitoutuu lähinnä alfa-1-glykoproteiinihappoon, mutta myös albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin. Plasma: osuus kokoverestä on noin 13. Se jakautuu maksaan, keuhkoihin ja munuaisiin, joissa sen pitoisuus on suurempi kuin veressä.

*Metabolia:* Katalyyysi tapahtuu lähinnä CYP3A4-entsyymin välityksellä, vähemmissä määrin myös CYP2D6- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä. Pääasiallinen metaboliatti on N-demetylaatio, jonka tuloksena ovat tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet 2-etyliidiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyyli-1-pyrrolidiini (EMDP), jotka ovat molemmat inaktiivisia. Hydroksylaatiota metanoliksi ja edelleen N-demetylaatiota normetadoliksi tapahtuu myös jossakin määrin. Muitakin metaboliareaktioita tapahtuu, ja ainakin kahdeksan muuta metaboliattia tunnetaan.

*Eliminaatio:* Eliminaation puoliintumisaika; yksittäisannos: 10–25 tuntia., toistoannokset: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 prosenttia annoksesta eliminoiduu 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 korkeampi metadonihoidoa saavilla potilailla kuin normaalissa yliannostuksessa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan riippuu pH:sta ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoiduu ulosteeseen, mutta tämä



osuus yleensä pienenee annoksen suureudessa. Noin 75 % kokonaiseliminaatiosta on konjugoimatonta.

#### Erityisryhmät

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

Voimakkaamman 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 murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä kongenitaalisia vaurioita, joista useimmin raportoituja olivat ekseenkefalia ja keskushermostovauriot. Servikaalisen alueen rakiskaisia havaittiin joskus hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumishäiriöitä havaittiin kanan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin myös poikasluvun vähentymistä, ja poikasissa havaittiin lisääntyneitä kuolleisuutta, kasvun taantumista, neurologisia, käyttäytymisen tasolla ilmeneviä vaikutuksia sekä aivojen painon laskua. Hiirillä havaittiin sormien, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä samoin kuin siköiden määrän alenemista kussakin pentueessa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)  
Natriumsyklamaatti  
Sakkariinatrium  
Paraoranssi (E110)  
Veriappelsiinaromi (sisältää propyleeniglykolia)  
Vetykloridihappo  
Puhdistettu vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta.  
Avattuna: 1 kuukausi.

### 6.4 Säilytys

Säilytä pullo ulkopakkauksessa Herkkä vaale.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ruskea lasipullo, jossa kumitulppa (HDPE-korkki & polypropyleenisus).  
Sisältö: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ja 500 ml

Metadoni toimitetaan yhden pullon pakkauksissa tai usean pullon pakkauksissa, joissa on 7 tai 24 yksittäistä pakkausta, joissa jokaisessa on 1 pullo. Useamman pullon pakkaukset on tarkoitettu ainoastaan sairaaloiden tai terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön.

Yksittäiset pullot toimitetaan pahvirasiassa, jonka sisällä on pakkausseloste.

Kaikkia eri pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

500 ml pakkauskoko on ainoastaan terveydenhuollon käyttöön tarkoitettu annostelupakkaus.

#### **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ethypharm  
194, Bureaux de la Colline,  
Bâtiment D 92213,  
Saint-Cloud Cedex  
Ranska

#### **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25500

#### **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDIS TAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.11.2009  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13.02.2014

#### **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.03.2019