

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methadone G.L. Pharma 5 mg tabletti  
Methadone G.L. Pharma 10 mg tabletti  
Methadone G.L. Pharma 20 mg tabletti  
Methadone G.L. Pharma 40 mg tabletti  
Methadone G.L. Pharma 60 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Methadone G.L. Pharma 5 mg tabletti  
1 tabletti sisältää 5 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 53,862 mg laktoosia (monohydraattina) ja 6,075 mg sakkaroosia.

Methadone G.L. Pharma 10 mg tabletti  
1 tabletti sisältää 10 mg metadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 107,726 mg laktoosia (monohydraattina) ja 12,150 mg sakkaroosia.

Methadone G.L. Pharma 20 mg tabletti  
1 tabletti sisältää 20 mg metadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 107,726 mg laktoosia (monohydraattina) ja 12,150 mg sakkaroosia.

Methadone G.L. Pharma 40 mg tabletti  
1 tabletti sisältää 40 mg metadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 215,451 mg laktoosia (monohydraattina) ja 24,300 mg sakkaroosia.

Methadone G.L. Pharma 60 mg tabletti  
1 tabletti sisältää 60 mg metadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 323,177 mg laktoosia (monohydraattina) ja 36,450 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, yksipuolisesti kupera, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «5» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on läpimitaltaan  $7,1 \pm 0,2$  mm ja paksuudeltaan  $2,8 \pm 0,5$  mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

10 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, yksipuolisesti kupera, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «10» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on läpimitaltaan  $9,2 \pm 0,2$  mm ja paksuudeltaan  $3,9 \pm 0,5$  mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

20 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, molemmin puolin kupera, pitkänomainen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «20» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on pituudeltaan  $13,5 \pm 0,2$  mm,

leveydeltään  $5,5 \pm 0,2$  mm ja paksuudeltaan  $3,6 \pm 0,5$  mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

#### 40 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, yksipuolisesti kupera, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «40» ja toisella puolella ristikkäisjakouurre. Tabletti on läpimitaltaan  $12,1 \pm 0,2$  mm ja paksuudeltaan  $4,8 \pm 0,6$  mm. Tabletin voi jakaa kahteen tai neljään yhtä suureen annokseen.

#### 60 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, molemmin puolin kupera, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus «60» ja toisella puolella jakouurre. Tabletti on pituudeltaan  $17,5 \pm 0,2$  mm, leveydeltään  $9,0 \pm 0,2$  mm ja paksuudeltaan  $6,2 \pm 0,8$  mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Opioidiriippuvaisten, yli 18-vuotiaiden aikuisten ylläpitohoito samanaikaisesti lääkkeellisen ja psykologisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen kanssa.

Metadonikorvaushoitoa saavat antaa opioidiriippuvuuden hoitoon perehtyneet lääkärit mieluiten opioidiriippuvuuden hoitoon erikoistuneissa yksiköissä.

Jos lääke on määrätty käytettäväksi kotona, lääkärin on varmistettava, että korvausvalmisteen toimittamisesta aiheutuva vaara potilaalle itselleen tai ulkoisille uhkille ehkäistään mahdollisuuksien mukaan ja että potilas käyttää hänelle määrättyä korvauslääkitystä käyttötarkoituksen mukaisesti.

Jos potilas käyttää lääkettä väärin tai virheellisesti, kotilääkitys on lopetettava välittömästi.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Tavanomainen aloitusannos on 10–30 mg. Potilaille, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan 10 mg kerrallaan kolmen viikon aikana, tavallisesti 70–80 mg:aan vrk:ssa. Suositellun neljä viikkoa kestävä vakautusjakson jälkeen annosta säädetään, kunnes potilaalla ei enää ole päähtymisen tarvetta, kliinisiä merkkejä psykomotorisista vaikutuksista eikä vieroitusoireita. Tavanomainen metadonin vuorokausiannos on 60–120 mg, mutta jotkut potilaat saattavat tarvita tätäkin suurempia annoksia. Annos määritetään kliinisen arvioinnin ja seerumipitoisuuksien perusteella. Kliininen arviointi on ensiarvoisen tärkeää. Metadonia annetaan tavallisesti kerran vuorokaudessa. Tätä tiheämpään annosteluun liittyy kumuloitumisen ja yliannostuksen vaara. 100 mg/vrk ylittäviin annoksiin liittyy erityisesti QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien takykardian (torsade de pointes) ja sydänpysähdyksen vaara. Tämän vuoksi potilailta on tutkittava EKG ennen hoidon aloittamista, kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen, ennen kuin annosta suurennetaan, ja ainakin kerran vuodessa.

Potilasta on tarkkailtava annoksen nostamisen jälkeen ei-toivottujen reaktioiden havaitsemiseksi. Potilaan seerumin metadonipitoisuus kohoaa jopa kahden tunnin ajan ja on tärkeää, että yliannostuksen tai muiden vakavien/epämiellyttävien reaktioiden merkit havaitaan.

Joillekin potilaille kehittyy autoinduktio, jolloin lääkevalmisteen metabolia kehossa kiihtyy. Näissä tapauksissa annosta on nostettava kerran tai useammin optimaalisen tehon ylläpitämiseksi. Jos metadonihoito keskeytetään ja suunnitellaan siirtymistä kielenalaiseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa), metadoniannosta on pienennettävä aluksi 30–50 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta. Metadonilääkityksen lopettamisen jälkeen pitää odottaa vähintään 24 tuntia tai kunnes vieroitusoireita esiintyy (esim. 48–72 tuntia), jotta reseptorit vapautuvat ja buprenorfiiniin siirtyminen tapahtuu sujuvasti.

### Iäkkäät

Metadonin pitkä puoliintumisaika plasmassa saattaa aiheuttaa lääkkeen kumuloitumista etenkin, jos munuaisten toiminta on heikkoa. Kuten muut opioidit, metadonikin voi aiheuttaa sekavuutta tässä ikäryhmässä. Huolellinen tarkkailu on sen vuoksi aiheellista (ks. kohta 4.4).

#### Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Metadonia ei suositella käytettäväksi tässä ikäryhmässä, koska ei ole riittävää kliinistä kokemusta sopivan annostusohjelman määrittämiseksi. Lapset ovat lisäksi erityisen herkkiä metadonin hengitystä lamaaville ja keskushermostoa vaimentaville vaikutuksille.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Eritystä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metadonia potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, koska heillä metadoni metaboloituu hitaammin kuin muilla potilailla. Metadonia on annettava suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa (ks. myös kohta 4.4).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Varovaisuutta on noudatettava, jos metadonia käytetään potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Annostusta on pienennettävä munuaistoiminnasta riippuen.

#### *Hoidon lopettaminen*

Hoito on keskeytettävä, jos riittävää tehoa ei saavuteta tai jos potilas ei siedä hoitoa. Vaikutuksen arvioinnissa on noudatettava kansallisia ohjeita.

Jos hoito täytyy lopettaa, annosta on pienennettävä asteittain. Aluksi annosta voi pienentää suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa (20 mg:n vuorokausiannoksesta alaspäin) sitä on pienennettävä hitaasti.

#### **Antotapa:**

Tämä valmiste on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi, eikä sitä saa injektoida. Lääkärin on selvitettävä potilaalle, että lääkkeen otto suun kautta on ainoa tehokas ja turvallinen tapa käyttää sitä. Valmiste otetaan samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa kokonaisina tai ne voi helposti liuottaa veteen, appelsiini- tai omenamehuun. Liuokset on tarkoitettu otettavaksi välittömästi (esim. valvotussa huumeidenkäytön vieroitushoidossa).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä) käyttävät potilaat, tai potilaat, jotka ovat käyttäneet niitä kahden edeltävän viikon aikana (ks. kohta 4.5).
- Hengityslama, erityisesti syanoosi ja keuhkoputkien liiallinen limaneritys.
- Akuutti hengitysteitä ahtaava sairaus tai astmakohtaus.
- Tunnettu tai epäilty suolilama.

Korvaushoidon aikana ei saa antaa huumeantagonisteja tai muita agonisteja/antagonisteja (esim. pentatsosiinia ja buprenorfiinia) muutoin kuin yliannostuksen hoitoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Hoito pitää toteuttaa äärimmäistä varovaisuutta noudattaen seuraavanlaisissa tapauksissa:

- Riskialttiit potilaat: Itsemurhayritykset, joissa opiaattien kanssa on otettu etenkin trisyklisiä masennuslääkkeitä, alkoholia ja muita keskushermostoa lamaavia aineita, saattavat liittyä huumeriippuvuuden kliiniseen kuvaan. Yksilöllistä arviointia ja hoidon suunnittelua sairaalaolosuhteissa on harkittava sellaisille potilaille, jotka jatkavat kontrolloimatonta huumeenkäyttöä ja riskialtista käytöstä asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta.
- Akuutti vatsa. Metadonihoito, kuten muukin  $\mu$ -agonistihoito saattaa vaikeuttaa akuuteista vatsasairauksista kärsivien potilaiden diagnoosin tai kliinisen tilan kehittymisen arvioimista. Siksi potilaita, joilla esiintyy akuutin vatsan oireita on seurattava tarkasti, kunnes diagnoosi on tehty.

- Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt QT-aika tai elektrolyyttien epätasapaino, varsinkin hypokalemia.

Metadoni on riippuvuutta aiheuttava lääkeaine ja voi aiheuttaa riippuvuutta pitkäaikaisessa ja toistuvassa käytössä. Fyysistä ja henkistä riippuvuutta sekä toleranssia esiintyy. Metadoni voi aiheuttaa uneliaisuutta ja alentaa tajunnan tasoa. Toleranssi näille vaikutuksille voi muodostua toistuvan käytön jälkeen.

Hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa vieroitusoireisiin.

Metadonia saavat käyttäjä opioidiriippuvaisten potilaiden hoitoon vain tehtävään valtuutetut lääkärit, sillä korvaushoidossa yleisesti käytetty annostus saattaa johtaa vaikeaan kuolemaan johtavaan myrkytykseen potilailla, joilla ei ole opiaattitoleranssia.

#### Maha-suolikanavan motiliteetti

Opioidit kuten metadoni voivat aiheuttaa ummetusta, joka on erityisen vaarallista potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt. Tämän vuoksi ummetusta ehkäisevät toimenpiteet on syytä aloittaa varhain.

#### **Varotoimet**

Erityistä lääketieteellistä seuranta vaativat:

- hypotensio samanaikaisen hypovolemian kanssa,
- sappitesairaudet,
- obstruktiiviset ja tulehdukselliset suolistosairaudet,
- eturauhasen liikakasvu ja siihen liittyvä jäännösvirtsan muodostuminen
- tunnettu tai epäilty QT-ajan pidentyminen (joka voi johtua myös muiden lääkkeiden annosta) tai elektrolyyttipoikkeamat, etenkin hypokalemia,
- kliinisesti merkittävä bradykardia,
- pitkälle edennyt tai iskeeminen sydänsairaus,
- sydämen johtumishäiriöt anamneesissa,
- hoito luokan I ja III rytmihäiriölääkkeillä,
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6),
- alentunut tajunnan taso,
- muiden keskushermostoa tai hengityselimiä lamaavien lääkkeiden käyttö,
- sairaudet, joissa hengityslamaa on vältettävä,
- lisääntynyt kallonsisäinen paine (tarkista asia lääkäriltä),
- antiretroviraalisen hoidon aloitus tai lopetus, koska metadonipitoisuudet voivat vähentyä tai lisääntyä antiretroviraalisten aineiden vaikutuksesta (ks. kohta 4.5),
- haimatulehdus,
- samanaikainen hoito sytokromi P450 CYP3A4-entsyymien estäjillä (ks. kohta 4.5),
- kouristukset,
- kilpirauhasen vajaatoiminta,
- lisämunuaiskuoren vajaatoiminta,
- sokki,
- myastenia gravis.

Metadonin aloitusannoksen on oltava pienempi potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus, tai eturauhasen liikakasvu.

#### ***Korvaushoitoa saaviin potilaisiin kohdistuvat erityiset riskit***

- Metadoni voi aiheuttaa väärinkäyttöä ja muiden voimakkaiden opioidien kaltaista riippuvuutta.
- Korvaushoidon aikana on tarpeen suorittaa määräämisiä virtsakokeita (myös kvantitatiivisia analyysejä) opiaattien, barbituraattien, metakvalonin ja bentsodiatsepiinien toteamiseksi sekä

tarpeen mukaan kokaiinin ja amfetamiinien ja niiden metaboliittien toteamiseksi (ks. oikeusperusta kansallisesta lainsäädännöstä).

- Käytettäessä suuria vuorokausiannoksia, somaattisen ja psyykkisen terveydentilan tiivis lääketieteellinen seuranta on välttämätöntä.
- Hoito opioidiantagonisteilla aiheuttaa vieroitusoireita.
- Hoito on aina lopetettava asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

### ***Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:***

Potilaalle on ilmoitettava, että Methadone G.L. Pharma -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden (alkoholi, laittomat opioidit, muut keskushermostoa lamaavat aineet, kuten unilääkkeet, tai muut korvauslääkkeet), samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman.

Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Methadone G.L. Pharma-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehokas annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin tärkeää neuvoa potilaita ja heidän läheisiään tunnistamaan tällaiset oireet (ks. kohta 4.5).

### ***Sydämen rytmihäiriö***

*In vivo*- ja *in vitro*-tutkimukset ovat osoittaneet, että metadoni salpaa sydämen kaliumkanavia ja pidentää sydämen repolarisaatiota (toisin sanoen QT-aikaa). Metadonihoidon aikana on havaittu QT-ajan pidentymistä ja vakavia rytmihäiriöitä, joita näyttää esiintyvän useammin korkeilla annoksilla.

Erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymisen riski (esim. sydämen hypertrofia, diureettien samanaikainen käyttö, hypokalemia, hypomagnesemia), potilaita, jotka ovat aiemmin kärsineet pitkittyneestä sydämen repolarisaatiosta, potilaita, jotka käyttävät sydämen repolarisaatioon tai metadonin metaboliaan vaikuttavia lääkkeitä, sekä potilaita, joilla on suurentunut riski saada rytmihäiriö.

Periaatteessa kaikilta potilailta on tiedusteltava aiemmista sydänsairauksista ja selittämättömistä pyörtymiskohtauksista ennen hoidon aloittamista. Potilaalle on kerrottava sydämen rytmihäiriön mahdollisuudesta.

EKG on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen, jotta voidaan osoittaa ja mitata korvauslääkkeen vaikutus QT-aikaan. Samoin on suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus ennen annoksen suurentamista ja vähintään vuosittain. Jos potilaalla on selittämättömiä pyörtymiskohtauksia, on sydänperäisen syyn mahdollisuus otettava huomioon. Jos lisälääkitykseen tehdään muutoksia, on otettava huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus QT-aikaan.

Metadonin käyttöä potilaille, joilla jo tiedetään olevan pidentynyt QT-aika, ei ole systemaattisesti tutkittu.

Metadonia annetaan äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, esim. jos potilaalla on

- sydämen johtumishäiriöitä anamneesissa
- pitkälle edennyt tai iskeeminen sydänsairaus,
- sydämen hypertrofia
- maksasairaus
- suvussa äkkikuolemia
- elektrolyyttipoikkeamat, so. hypokalemia, hypomagnesemia,
- samanaikainen hoito aineilla, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä,
- samanaikainen hoito aineilla, jotka voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä (esim diureetit),
- samanaikainen hoito sytokromi CYP3A4-entsyymin estäjillä (ks. kohta 4.5).

### ***Keuhkot ja hengitys***

## Hengityslama

Hengityslama on metadonin pääasiallinen riski. Vaikka vakava, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava hengityslama voi tulla milloin tahansa metadonin käytön aikana, riski on suurin hoidon alussa ja annoksen lisäämisen jälkeen. Metadonin voimakkain hengitystä lamaava vaikutus ilmenee myöhemmin ja kestää kauemmin kuin voimakkain kipua lievittävä vaikutus, varsinkin annostelun alkuvaiheessa. Potilasta on sen vuoksi tarkkailtava tiiviisti metadonihoidon alussa ja annostelujen jälkeen.

Metadonin oikea annostelu ja titraus ovat ensiarvoisen tärkeitä hengityslaman riskin pienentämiseksi. Jos metadonin annostus on liian suuri, potilaan siirtyminen toisesta opioidivalmisteesta voi aiheuttaa kuolemaan johtavan yliannoksen jo ensimmäisellä annoksella. Lisäksi hengityslamaa on ilmoitettu esiintyneen metadonin käytön yhteydessä, kun lääkettä käytettiin suositusten mukaan, ei virheellisesti eikä väärin.

Metadonia ei saa käyttää potilaille, joilla on hengityslama eikä potilaille, joilla on sairauksia, jotka lisäävät hengenvaarallisen hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.3).

Kuten muita opioideja, metadoniakin on käytettävä varoen potilaille, joilla on

- astma
- krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- cor pulmonale
- huomattava hengitysvajaus
- hengityksen vajaatoimintahypoksia tai hyperkapnia.

Tavalliset, terapeuttiset lääkeannoksetkin saattavat näillä potilailla heikentää hengitystä entisestään samalla lisäten hengitysteiden resistenssiä jopa hengityspysähdykseen saakka.

Jo olemassa olevan astman pahenemista, ihottumaa ja eosinofiliaa saattaa esiintyä potilailla, joilla on atopiataipumusta.

### ***Kohonnut kallonsisäinen paine***

Huumausaineiden aiheuttama hengitysdepressio ja niiden kyky kohottaa aivoselkäydinnesteen painetta saattavat huomattavasti lisääntyä, jos potilaalla on päävamman tai kohonnut kallonsisäinen paine. Opioideilla on lisäksi haittavaikutuksia, jotka voivat vaikeuttaa päävammasta kärsivien potilaiden kliinisen tilan kehittymisen arvioimista.

μ-agonistiprofiilinsa vuoksi metadonia on tällaisilla potilailla käytettävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen, ja ainoastaan mikäli sitä pidetään ehdottoman aiheellisena.

### ***Muuta tietoa***

Hoidon lopettaminen opioidiantagonistin toistuvan käytön jälkeen aiheuttaa vieroitusoireita. Metadonin käyttö potilaalla, jolla ei ole opioidiresistenssiä on hengenvaarallista ja saattaa johtaa hengityspysähdykseen ja kuolemaan. Siksi tätä lääkettä on pysyvästi pakollista säilyttää turvallisessa paikassa poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Methadone G.L. Pharma on tarkoitettu korvaushoitoon ja vain suun kautta otettavaksi. Methadone G.L. Pharma-valmisteen suonensisäinen väärinkäyttö voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin ja mahdollisesti kuolemaan.

### ***Rinnakkaiskäyttö***

Huumeiden, alkoholin ja lääkevalmisteiden väärinkäyttö korvaushoidon aikana saattaa johtaa hengenvaarallisiin tiloihin ja sitä on vältettävä kaikin keinoin. Tarvittaessa voidaan tehdä säännöllisiä virtsakokeita muiden laittomien lääkeaineiden mahdollisen sekakäytön määrittämiseksi.

### **Kipu ja liitännäissairaudet**

- Metadonin kipua lieventävä vaikutus voi vaikeuttaa mahdollisen liitännäissairauden oireiden havaitsemista. Potilaalle on annettava tietoa tai järjestettävä rittävää seuranta tarpeen mukaan.

- Jos korvaushoidon aikana esiintyy kipua, on lisäkipulääkitys tarpeen somaattisen korrelaation tarkistuksen jälkeen (hoito erikoistuneessa yksikössä, mikäli aiheellista).
- Annosta suositellaan pienennettäväksi iäkkäille ja munuaissairauksista sekä vaikeista maksasairauksista kärsiville potilaille sekä potilaille, joilla on huono yleiskunto (ks. kohta 4.2).

### **Pediatriiset potilaat**

Metadonia ei suositella käytettäväksi **korvaushoidossa** lapsille ja nuorille.

### **Methadone G.L. Pharma sisältää sakkaroosia**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin puute, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **Methadone G.L. Pharma sisältää laktoosia**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puute tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **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 suurentaa metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua voimistuneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

#### *CYP3A4-entsyymin induktorit*

Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n induktion johdosta metadonin puhdistuma lisääntyy ja sen plasmapitoisuudet pienenevät. Tämän entsyymin induktorit (barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni ja Hypericum perforatum (mäkikuisma)) saattavat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi kolmen viikon hoitajakson jälkeen, jonka aikana annettiin 600 mg efavirentsiä vuorokaudessa, keskimääräinen maksimaalinen pitoisuus plasmassa väheni 48 % ja altistus 57 % metadonihoidon (35–100 mg/vuorokaudessa) saaneilla potilailla.

Entsyymin induktion seuraukset korostuvat, jos induktori annetaan metadonihoidon aloitusta alkaen. Vieroitusoireita on raportoitu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena ja metadonin annoksen nostaminen voi sen vuoksi olla tarpeen. Jos hoito CYP3A4:n induktorilla keskeytetään, metadonin annosta on pienennettävä.

#### *CYP3A4-entsyymin estäjät*

Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n estäjien vaikutuksesta metadonin puhdistuma pienenee. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien anto (esim. kannabinoideit, siprofloksasiini, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetidiini, nefatsodoni ja telitromysiini) saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Yhteiskäytössä fluvoksamiinin kanssa metadonin pitoisuudet seerumissa nousivat 40–100 %. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonin ylläpitoehdoissa oleville potilaille, on oltava tietoinen yliannostusriskistä.

#### *CYP2D6-entsyymin estäjät*

Fluoksetiini ja paroksetiini estävät metadonin metaboloitumista nopeilla metaboloijilla ja suurentavat metadonin pitoisuuksia estämällä CYP2D6:n toimintaa.

#### *Virtsan happamuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet*

Metadoni on heikko emäs. Virtsaa hapattavat aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat lisätä metadonin munuaispuhdistumaa. On suositeltavaa, että metadonihoidon saavat potilaat välttävät ammoniumkloridia sisältäviä tuotteita (salmiakki).

### *Samanaikainen HIV-infektion hoito*

Jotkut proteaasineestäjät (amprenaviiri, efavirensi, nevirapiini, nelfinaviiri, abakaviiri, telapreviiri, darunaviiri/ritonaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät pienentävän metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin käytön yhteydessä tsidovudiinin (eräs nukleosidianalogi) pitoisuudet plasmassa kohoavat sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä on havaittavissa selvemmin tsidovudiinin oraalisen käytön kuin laskimonsisäisen käytön jälkeen. Tämä havainto johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estosta ja täten tsidovudiinin eliminaation vähentymisestä. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti metadonihoidon aikana tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Tsidovudiinin annosta saattaa tämän johdosta olla tarpeen pienentää. Tsidovudiinin ja metadonin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa tyypillisiä opioidivieroitusoireita (pänsärky, lihaskipu, väsymys ja ärtyneisyys) yhteisvaikutusten seurauksena (tsidovudiini on CYP3A4-entsyymin induktori).

### *Didanosiiini ja stavudiini*

Metadoni hidastaa stavudiinin ja didanosiiinin imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiiinin biologisen hyötyosuuden pienenemiseen.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Opioidiantagonistit*

Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät metadonin vaikutusta ja aiheuttavat vieroitusoireita. Samoin buprenorfiini saattaa laukaista vieroitusoireita.

#### *Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet*

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Metadonihoidossa hitaasti eliminoituvalle metadonille kehittyy vähitellen toleranssi, ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annoslisäykset on siksi tehtävä varoen ja annosta lisättävä asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

#### *Peristaltiikkaa estävät lääkeaineet ja antimuskariiniset valmisteet*

Metadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkeaineiden (loperamidin ja difenoksyylaatin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidianalgeettien ja antimuskariinisten valmisteiden yhteiskäytöstä voi olla seurauksena virtsaumpi, vaikea ummetus tai suolilama, etenkin pitkäaikaisessa käytössä. Kun metadonia ja antikolinergisiä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilasta on tarkkailtava virtsaummen tai heikentyneen peristaltiikan oireiden havaitsemiseksi.

#### *QT-ajan pidentyminen*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos lääkevalmisteita, jotka saattavat pidentää QT-aikaa määrätään käytettäväksi yhdessä metadonin kanssa (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä metadonin ja mahdollisten arytmoogeenisten lääkeaineiden kanssa. Tällaisia ovat luokan I ja III rytmihäiriölääkkeet, jotkut neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet sekä kalsiumkanavan estäjät.

Varovaisuutta on myös noudatettava määrättäessä lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä elektrolyyttihäiriöitä (hypomagnesemia, hypokalemia). Näitä ovat diureetit (kuten spironolaktoni ja laksatiivit) ja harvinaisissa tapauksissa mineralokortikoidihormonit.

#### *MAO:n estäjät*

Metadonin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa keskushermoston laman syvenemiseen, vaikeaan hypotensioon ja hengityspysähdykseen. Metadonia ei saa käyttää kahteen viikkoon MAO:n estäjähoidon päättymisestä (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

#### *Serotonergiset lääkkeet*

Serotonergisen oireyhtymän riski saattaa suurentua, kun metadonia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten aineiden kanssa, kuten SSRI- ja SNRI-lääkkeet, trisykliset lääkkeet, MAO:n estäjät, migreenilääkkeet (triptanit), antiemeetit (setronit).

## Analgeetit

Korvauslääkityksen analgeettinen vaikutus saattaa olla riittämätön pysyvää metadoniannosta käyttäville potilaille, joilla on fyysinen vamma, leikkauksen jälkeistä kipua tai muuta akuuttia kipua. Nämä potilaat tarvitsevat kipulääkkeitä, kuten opioideja, joiden käyttöaiheena on muiden potilaiden kokema vastaavanlainen kipu.

Koska metadonin käytössä kehittyi opioiditoleranssi, metadonihoidossa olevat, akuutin kivun hoitoon opioideja saavat potilaat voivat tarvita suurempia tai useampia annoksia verrattuna muihin potilaisiin, joilla ei ole opioiditoleranssia.

## Vaikutukset diagnostisiin tai laboratoriotutkimuksiin

Opioidianalgeetit hidastavat mahan tyhjentymistä ja tekevät jotkut koetulokset pätemättömiksi. Teknetium[<sup>99m</sup>Tc]-disofeniinin kulkeutuminen ohutsuoleen saattaa estyä ja plasman amylaasin ja lipaasin aktiivisuudet saattavat lisääntyä, koska opioidianalgeetit voivat supistaa Oddin sulkijalihasta ja siten kohottaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantamista ja muistuttavat sapenjohtimen tukkeumaa. Tämä saattaa vaikuttaa em. entsyymien diagnostiseen määrittämiseen jopa 24 tunnin ajan lääkevalmisteen antamisen jälkeen. Aivosekäydinnesteen (CSF) paine saattaa kohota, mikä johtuu hengityslaman indusoimasta hiilidioksidin retentiosta.

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

### Raskaus

Metadoni läpäisee istukan.

Metadonin käytön raskauden aikana on oltava selvästi aiheellista ja sen ohella on toteutettava asianmukaista seurantaa, mieluiten siihen erikoistuneessa terveydenhuollon yksikössä. Pitkäaikaisesta käytöstä raskauden aikana saattaa olla seurauksena sikiön lääkeriippuvuus sekä vastasyntyneen vieroitusoireet, hengityslama ja pieni syntymäpaino.

Useissa ihmisillä suoritetuissa tutkimuksissa on osoitettu, ettei metadonin käyttö raskauden aikana johda synnynäisten poikkeavuuksien huomattavaan lisääntymiseen, eikä se vaikuta synnytykseen.

Riittävä korvaushoito ja vieroitusoireiden ehkäiseminen raskauden aikana on välttämätöntä sikiöön kohdistuvan vahingon minimoimiseksi. Annostuksen suurentaminen saattaa olla tarpeen raskauden aikaisen entsyymi-induktion takia. Sikiön hyvinvointi huomioon ottaen, voi olla aiheellista jakaa vuorokausiannos osiin korkeiden plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi ja kiihtyneen metadonin hajoamisen kompensoimiseksi, ja näin estää vieroitusoireiden kehittyminen.

Annoksen pienentäminen tai lääkkeen käytön lopettaminen raskauden aikana on aina suoritettava äidin ollessa huolellisessa seurannassa ja tiukan riski-/hyötyarvioinnin jälkeen.

Metadonikorvaushoitoa saavien naisten lapsilla on suhteellisesti pienempi syntymäpaino ja pään ympärysmitta kuin lääkkeille altistumattomilla lapsilla. Metadonikorvaushoitoa saaneiden naisten vastasyntyneistä lapsista 56:lla 92:sta oli esiintynyt vieroitusoireita.

Vieroitusoireita tai hengityslamaa saattaa esiintyä vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet jatkuvaa metadonihoidoa raskauden aikana. Raskaudenaikaisesta metadonille altistumisesta johtuvaa QT-aikaa pidentävää vaikutusta ei voida sulkea pois, joten 12-kytkentäinen EKG on otettava, jos vastasyntyneellä ilmenee bradykardiaa, takykardiaa tai epäsäännöllistä sydämensykeä.

Vastasyntyneen vieroitus lääkkeestä on toteutettava asianmukaisella lasten teho-osastolla, sillä metadonihoido voi johtaa sikiön lääketottumukseen ja lääkeriippuvuuden kehittymiseen sekä aiheuttaa vastasyntyneelle hoitoa vaativia vieroitusoireita.

Noin 60–80 % vastasyntyneistä tarvitsee sairaalahoitoa vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän takia.

Annoksen säätö (etenkin annoksen pienentäminen) saattaa olla tarpeen 1–2 viikon kuluessa syntymästä. Lisäksi on havaittu otitis median, neurologisten löydösten ja kuulohäiriöiden, psyykkisen ja motorisen kehityksen viivästyminen sekä silmän poikkeamien ilmaantumisen lisääntymistä.

Mahdollinen yhteys *in utero* -metadonille altistumisen ja kätkytkuolemien välillä ei vielä ole kiistattomasti arvioitavissa.

### Imetys

Metadoni erittyy äidinmaitoon ja keskimääräinen maito/plasma-suhde on 0,8. Imetystä voidaan jatkaa, jos metadoniannos on korkeintaan 20 mg vuorokaudessa. Suuremmilla annoksilla imetyksen hyöty on punnittava mahdollisia lapsen kohdistuvia haittavaikutuksia vasten.

Pitkäaikaisissa tutkimuksissa on käytetty 25–110 mg:n metadoniannoksia imetyksen aikana.

Rintamaidon metadonipitoisuudet ovat tavallisesti matalia ja suurenevat ensimmäisten 30 päivän kuluessa. Lääkäri päättää, onko imetys sallittua korvaushoidon aikana.

Ihmisen rintamaitoon erittyvän metadonin määrä ei ole riittävä vastasyntyneellä lopulta esiintyvien vieroitusoireiden torjumiseksi.

#### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja metadonin mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Metadoniylläpitohoitoa saaneilla miehillä suoritetut tutkimukset ovat osoittaneet, että metadoni alentaa seerumin testosteronipitoisuuksia, vähentää merkittävästi ejakulaatin määrää ja heikentää siittiöiden liikkuvuutta. Siittiöiden määrä metadonihoidon saaneilla miehillä oli kaksinkertainen kontroleihin verrattuna. Tämä osoittaa kuitenkin sitä, ettei siemenneste ole laimentanut niiden pitoisuutta.

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

Metadoni vaikuttaa psykomotorisiin toimintoihin, kunnes potilaan tila on vakautettu. Potilas ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin hänen tilansa on vakaa eikä huumeiden käytöstä ole merkkejä viimeiseen kuuteen kuukauteen. Ajankohta, jona potilas on valmis ajamaan ja käyttämään koneita vaihtelee yksilöllisesti, ja sen arvioi lääkäri.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10\ 000$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Metadonihoidon alussa on olemassa hengityslaman vaara. Siksi hoito on aloitettava pienillä annoksilla ja annoksia suurennettava varoen.

Annoksen säätämisen vaiheen aikana esiintyy hyvin usein vieroitusoireita. Näitä ovat ahdistuneisuus, ruokahaluttomuus, tahattomat nykivät ja tökkivät liikkeet, cutis anserina, masennus, ripuli, oksentelu, kuume, haukottelu, painonlasku, pahoinvointi, aivastelu, mustuaisten laajentuminen, ärtyneisyys, rinorea, nukkumishalu (uneliaisuus), fyysinen kipu, heikkouskohtaukset, runsas hikoilu, suolikouristukset, takykardia, lisääntynyt kyynelehtiminen, vapina, rauhattomuus, vatsakouristukset sekä vilunväreet ja kuumat aallot.

#### Psyykkiset häiriöt

Yleinen: sekavuus

Tuntematon: euforia suurilla annoksilla käytävillä toleranteilla potilailla, dysforia, hallusinaatiot, levottomuus, desorientaatio, unettomuus ja ruokahaluttomuus

#### Hermosto

Hyvin yleinen: heitehuimaus, pyöritys

Tuntematon: kouristuskohtaukset ja päänsärky

#### Sydän

Harvinainen: EKG-muutokset, mukaan lukien QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia, yleensä riskipotilailla tai suurilla metadoniannoksilla käytettäessä (ks. kohta 4.4)

#### Verisuonisto

Harvinainen: matala verenpaine ja pyörtyminen

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon: hengityslama (ks. kohta 4.4)

### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen ja ummetus

### Maksa ja sappi

Tuntematon: Kuten muut opioidit, metadonikin voi aiheuttaa sappiteiden kouristuksia.

### Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: Hikoilu

Tuntematon: Urtikaria, ihottumat ja kutina

### Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: virtsaumpi

Tuntematon: Kuten muilla opioideilla, metadonillakin on munuaisten verisuonia supistava vaikutus; antidiureettinen vaikutus

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: astenia, edeema

### Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Metadonin pitkäaikaisen käytön on raportoitu liittyvän gynekomastian kehittymiseen ja hedelmällisyyden heikentymiseen miehillä (ks. kohta 4.6); libidon ja potenssin heikentyminen sekä galaktorea.

### Umpieritys

Tuntematon: hypoadrenalismi, hyperprolaktinemia, ja alentunut seksuaalivietti

Opioidien käytön äkillisen lopettamisen jälkeen saatetaan havaita seuraavia vieroitusoireita: nivelkipu, ripuli, piloerektio, ruokahaluttomuus, hermostuneisuus tai rauhattomuus, rinorea, aivastelu, vapina tai täriseminen, vatsakoliikki, pahoinvointi, unihäiriöt, tavallista runsaampi hikoilu ja haukottelu, heikkous, takykardia ja selittämätön kuume. Asianmukaisten annoksen muutosten ja lääkkeen asteittaisen lopettamisen ansiosta nämä oireet ovat yleensä lieviä.

### Huomautus

Kun vakaa annostus on saavutettu, haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste vähenevät asteittain useamman viikon kuluessa. Tästä huolimatta ummetus ja lisääntynyt hikoilu jäävät usein pysyviksi.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta (seuraavalle taholle):

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### ***Myrkytykset opiaatteja käyttämättömillä henkilöillä***

Henkeä uhkaava myrkytystila ja hengityslama voi kehittyä pienemmällä pitoisuuksilla kuin mitä saavutetaan korvaushoidossa, etenkin ei-toleranteilla henkilöillä (varsinkin lapsilla). Ei-toleranteilla aikuisilla tällainen voi kehittyä noin 20 mg:n metadonihydrokloridiannoksella.

### Pediatriset potilaat

Alle 5 vuoden ikäisellä lapsella voi kehittyä myrkytystila noin 1 mg:n annoksella, sitä vanhemmalla lapsella noin 3 mg:n tai sitä suuremmalla annoksella.

### ***Liiallisen metadonin käytön merkit ja oireet***

Toleranssin muodostumisen ja jatkumisen ja metadonihydrokloridiannoksen väliset yhteisvaikutukset saattavat olla monimutkaisia. Annoksen pienentäminen on suositeltavaa, jos potilaalla esiintyy liiallisen metadonihydrokloridin vaikutusten merkkejä ja oireita joille on ominaista, että potilaalla on ”omituisen olo” ja huonontunut keskittymiskyky ja hän on unelias ja tuntee pyörrytystä seisaallaan ollessa.

### ***Yliannostuksen hoito***

Hätä- tai tehohoitotoimenpiteet (esim. intubaatio ja ventilaatio) on tarvittaessa aloitettava välittömästi. Spesifisiä opiaattiantagonisteja (esim. naloksonia) voidaan käyttää myrkytysoireiden hoitoon. Erillisten opiaattiantagonistien annostukset ovat erilaisia (on syytä ottaa huomioon valmistajan antamat tiedot!). Erityisesti tulee ottaa huomioon, että metadonin hengitystä lamaava vaikutus voi kestää pitkän aikaa (36–48 tuntia), kun taas opiaattiantagonistit ovat lyhytvaikutteisia (1–3 tuntia) aineita. Lisäinjektiot saattavat olla tarpeen antagonistisen vaikutuksen remission jälkeen. Toimenpiteet kehon lämmönmenetyksen estämiseksi ja menetetyt nestetilavuudet korvaamiseksi saattavat olla tarpeen.

Tavanomaisen opiaattiantagonistiannoksen anto aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita fyysisesti opioidiriippuvaisilla potilailla. Sen vuoksi antagonistien käyttöä tällaisilla potilailla tulee välttää mahdollisuuksien mukaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos tällainen hoito kuitenkin on välttämätöntä vakavan hengityslaman hoitamiseksi.

Jos myrkytys on tapahtunut suun kautta otettavalla metadonilla, mahahuuhtelu on suoritettava vasta antagonistihoidon jälkeen.

Hengitysteiden suojaaminen intubaatiolla on erityisen tärkeää mahahuuhtelussa ja myös ennen antagonistien antoa (mikä saattaa aiheuttaa oksentelua).

Metadonihydrokloridi ei dialysoidu. Virtsan happamoituminen lisää metadonin erittymistä virtsateitse.

### ***Vieroitus metadonihydrokloridihoidosta***

Annosten välisten 24 tunnin aikana saattaa esiintyä vieroitusoireita, jos määrätty metadonihydrokloridiannos on liian matala (nenän tukkoisuus, vatsaoireet, ripuli, lihaskipu, ahdistuneisuus). Valvovan lääkärin tulee tiedostaa, että annosta voidaan muuttaa, jos potilas ilmoittaa vieroitusoireista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Morfiininkaltaiset kipulääkkeet, ATC-koodi: N07BC02

#### Vaikutusmekanismi

Metadoni on voimakas opioidiagonisti, joka vaikuttaa lähinnä  $\mu$ -opiaattireseptoreihin. Metadonilla on minimaalinen affiniteetti  $\kappa$ - ja  $\delta$ -opiaattireseptoreihin. Metadonin on osoitettu olevan NMDA-antagonisti ja voimakas norepinefriinin takaisinoton estäjä, mutta tämän kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Metadoni estää synaptista transmissiota keskushermostossa ja plexus myentericuksessa aktivoimalla  $\mu$ -opiaattireseptoreita.

Sen farmakologiset vaikutukset ovat samankaltaiset kuin morfiinin. Nämä vaikutukset aiheuttavat analgesiaa, hengityslamaa, yskän, pahoinvoinnin ja oksentelun suppressiota, ummetusta, virtsaumpea (hidastamalla sileiden lihasten motiliteettia samalla tonusta lisäten) sekä mustuaisten supistumista

(mioosi). Fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet kehittyvät hitaammin kuin morfiinille tai heroiinille. Metadoni voi estää vieroitusoireita kehittymästä muiden voimakkaiden opioidien käytön lopettamisen jälkeen. Sen vaikutuksille voi kehittyä toleranssi, paitsi ummetuksen ja mioosin kohdalla. Vaikutus alkaa 30–60 minuuttia suun kautta annon jälkeen ja 10–20 minuuttia parenteraalisen annon jälkeen. Vaikka vaikutus alkaa nopeammin parenteraalisen annon jälkeen, se kestää kauemmin suun kautta annon jälkeen ja jatkuu 6–8 tunnin ajan. Vaikutus saattaa pitkittyä jopa 22–48 tuntiin fyysisesti riippuvaisilla potilailla ja toistuvasti metadonihydrokloridia saavilla potilailla. Hengitystä lamaavat vaikutukset saattavat jatkua 36–48 tuntia yliannostuksen jälkeen.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Metadoni kuuluu lipidiliukoisiin opioideihin ja imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, mutta läpikäy huomattavan ensikierron metabolian. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

### Jakautuminen

Metadoni sitoutuu albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin (luultavasti lipoproteiineihin). Sen pitoisuudet maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa ovat suuremmat kuin veressä. Metadonin farmakokineettiset ominaisuudet ovat varsin epätavalliset, sillä se sitoutuu laajasti kudospoteiineihin ja siirtyy hitaasti kudoseservoarista plasmaan. Metadoni erittyy hikeen ja on havaittavissa syljessä, rintamaidossa ja napanuoran veressä.

### Biotransformaatio

Metadoni metaboloituu pääasiassa maksassa N-demetylaation kautta. Tähän mennessä on tunnistettu 32 metaboliittia, mutta ainoastaan 2 % tietyistä annoksesta vastaa kahta farmakologisesti aktiivista metaboliittia. Tutkimukset ovat osoittaneet, että vakaan tilan saavuttamiseen tarvittava aika on erittäin vaihteleva, vaihdellen yhdestä päivästä useampaan viikkoon. Hoidon kuluessa metadonin puhdistuma nopeutuu CYP3A4-entsyymien metabolian auto-induktion johdosta.

### Eliminaatio

Metadonihydrokloridin ja sen metaboliittien eliminaatio tapahtuu munuaisten ja sapen kautta. Keskimääräinen puoliintumisaika on 25 tuntia (13–47 tuntia), mutta vaihtelee huomattavasti eri yksilöiden välillä. Munuaispuhdistuma on keskeinen eritysmekanismi korkeilla annoksilla. Yli 160 mg:n annoksen annon jälkeen noin 60 % metadonihydrokloridista löytyy muuttumattomana. Selityksenä sekä kumulatiivisille vaikutuksille että pitkittyneelle eliminaatiolle on metadonin suuri affiniteetti sitoutua kudoksiin.

Metadonin eliminaatio munuaisten kautta on voimakkaasti pH-riippuvaista ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. 10–45 % havaitusta kokonaismäärästä erittyy sappiteitse. Metaboliitteja löytyy myös hiestä.

Metadonihydrokloridi ei dialysoidu.

Anureesitapauksessa ei ole lääkkeen kumuloitumisen vaaraa, sillä erittyminen tapahtuu yksinomaan ulosteiden kautta.

### Eryiset potilasryhmät

Farmakokineetiikassa ei ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä. Metadonin puhdistuma iäkkäillä (>65-vuotiailla) on vain jonkun verran vähentynyt. Koska altistus suurenee munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, on heidän hoidossaan syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### *Krooninen toksisuus*

Rotat saivat metadonia suun kautta 80 viikon ajan ja annoksia lisättiin asteittain 5, 10, tai 15 milligrammaan/kg (painokilo)/vrk. Metadonihydrokloridihoido aiheutti lisääntynyttä N-

demetylaasiaktiiviteettia. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan hepatosyyttien adaptiivinen mekanismi metadonihydrokloridin metabolialle.

Akuutin toksisuuden ilmaantuvuutta on tutkittu terveillä apinoilla (6 eläintä ja 6 kontrollieläintä), jotka saivat kohtalaisia, määrättyjä metadoniannoksia. 13–28 viikon jatkuvan hoidon jälkeen ilmaantui akuutti ja potentiaalisesti kuolemaan johtava toksinen reaktio aiemmin hyvin siedetyille metadonihydrokloridin ylläpitoannokselle (15 mg/kg/vrk) neljällä kuudesta apinasta. Tälle reaktiolle oli ominaista selvä psyykinen depressio ja hengityslama. Ihmisellä ei kuitenkaan ole havaittu vastaavia äkkikuolemaan johtavia reaktioita jatkuvan metadonihydrokloridiannostelun aikana.

Opioidiriippuvaisilla potilailla pitkäaikaisen ylläpitohoidon aikana havaitun kroonisen maksavaurion täsmällinen patogeneesi on edelleen hämärä. Täsmällistä analyysiä vaikeuttaa se, että useimmat potilaat väärinkäyttävät useampaa kuin yhtä huumausainetta. Huolimatta metadonin mahdollisesta maksatoksisuudesta, erilaiset muut maksavaurioita aiheuttavat tekijät on otettava huomioon: hepatiitti B- ja C-infektiot samoin kuin samanaikainen alkoholin ja useiden aineiden sekakäyttö. Tutkimuksissa, joissa käytettiin viljeltyjä ihmisen hepatosyyttejä, on todettu että alkoholi voi suoraan voimistaa heroisiin ja metadonin maksatoksisuutta.

### ***Mutageenisuus ja tumorigeenisuus***

*In vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksista saatiin ristiriitaisia tuloksia metadonin geenitoksisuudesta ja indeksejä heikosta klastogeenisuudesta. Saatavissa olevien tietojen perusteella ei kuitenkaan voida tehdä kliiniseen käyttöön soveltuvaa riskinarviointia.

Pitkäaikaistutkimukset rotilla ja hiirillä eivät antaneet näyttöä karsinogeenisuudesta.

### ***Lisääntymistoksisuus***

Kun rotille annettiin 20 mg metadonia/kg/vrk viiden päivän ajan, se aiheutti eturauhasen, siemennesterakkuloiden ja kivesten painon vähenemistä. Metadonihoitoa (enintään 38 mg/kg/vrk) saaneiden koirasrottien jälkeläisissä havaittiin neonataalikuolleisuuden lisääntyneen 74 prosenttiin.

Metadoniriippuvaisten naarasrottien poikaset osoittivat aivojen postnataalisien kasvun viivästymistä, ruumiinpainon vähenemistä ja lisääntyntä neonataalikuolleisuutta.

Kun rotille annettiin metadonia suun kautta 14. raskauspäivästä 19. raskauspäivään, niiden koiraspuolisilla jälkeläisillä havaittiin huomattavaa veren testosteronipitoisuuden laskua (antagonismi naloksonin kanssa mahdollinen).

Suurina annoksina metadoni on aiheuttanut syntymävaurioita murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä, joista eniten raportoitiin ekseenkefaliaa ja keskushermostovaurioita. Servikaalisen alueen selkärankahalkioita havaittiin toisinaan hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumattomuutta havaittiin kananpojan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin poikasluvun vähentymistä ja poikasten kuolleisuuden kasvua, kasvun taantumista sekä neurologisia vaikutuksia käytökseen ja aivojen painon laskua. Sormien/varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä havaittiin hiirillä samoin kuin sikiöiden määrän pienentymistä kussakin pentueessa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Kokoonpuristuva sakkaroosi (96 % sakkaroosia, 4 % maltodekstriiniä)

Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tabletit on pakattu läpinäkymättömiin läpipainopakkauksiin, jotka koostuvat alumiinilevyllä (päällyskalvo) laminoidusta PVC-PVDC:stä (pohjakalvo). Pakkaukset sisältävät joko 20 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach, Itävalta

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

5 mg: 36484  
10 mg: 36485  
20 mg: 36486  
40 mg: 36487  
60 mg: 36488

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.01.2020