

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dolmed 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 5 mg metadonihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti (80 mg/tabletti)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä tabletti, halkaisija n. 8 mm, toisella puolella jakouurre.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ankarat kivut esim. leikkausten ja luunmurtumien jälkeen sekä pahanlaatuisten kasvainten aiheuttamat kivut.

Opioidiriippuvaisten henkilöiden vieroitus- tai korvaushoito sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Metadonin vuorokausiannos pitää jakaa 2–3 osaan, ja annosten ottamisen välillä pitää olla vähintään kahdeksan tuntia. Tiheämpi käyttö aiheuttaa todennäköisesti kumuloitumista, jolloin sedaatio ja hengityslama lisääntyvät. Metadonihoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lääkkeen käytöstä. Suositeltu enimmäisannos on 120 mg Dolmed-valmistetta vuorokaudessa.

Vaikea kipu

Annos pitää sovittaa kivun vaikeuden ja potilaan vasteen mukaan. Tavallinen annos aikuiselle akuuttiin kovaan kipuun on ½–1 tablettia joka 8. tunti. Annosta voidaan suurentaa 5 mg:lla päivässä, mutta korkeintaan 5–7 päivän välein.

Pahanlaatuisten kasvainten aiheuttamien ankarien ja jatkuvien kipujen yhteydessä annosta suurennetaan potilaan vasteen ja haittavaikutusten mukaan, kunnes saavutetaan tyydyttävä kivunlievitys vähintään 4–6 tunniksi.

Opioidiriippuvaisten henkilöiden vieroitus- ja korvaushoito

Opioidiriippuvaisten vieroitus- ja korvaushoidon yhteydessä Dolmed-valmistetta annostellaan yksilöllisen hoitosuunnitelman mukaisesti. Tavanomainen aloitusannos on 10–20 mg, ja sitä suurennetaan tarvittaessa korkeintaan 10 mg:n päiväannoksilla ja korkeintaan 3–4 päivän välein.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosväliä pitää pidentää, kun hoidetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien pitää käyttää Dolmed-valmistetta varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Iäkkäitä hoidettaessa metadonihydrokloridin käytössä suositellaan varovaisuutta ja pienintä mahdollista hoitoannosta.

Pediatriset potilaat

Metadonihydrokloridin turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla ei ole kattavasti tietoa. Tämän vuoksi annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Hoitotavoitteet ja hoidon lopettaminen

Ennen Dolmed-hoidon aloittamista potilaan kanssa on sovittava kivun hoitoa koskevien suositusten mukaisesta hoitostrategiasta, hoidon kesto ja hoitotavoitteet mukaan lukien. Hoidon aikana lääkärin on pidettävä tiiviisti yhteyttä potilaaseen, jotta hoidon jatkamisen tarve voidaan arvioida, hoidon lopettamista harkita ja annosta muuttaa tarpeen mukaan. Kun potilas ei enää tarvitse metadonihoitoa, annosta voi olla syytä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Jos kipua ei saada riittävästi hallintaan, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus on pidettävä mielessä (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Synnytysskivut
- Vaikea keuhkoemfyseema, krooninen bronkiitti ja hengitysvajaus, astmakohtaus
- MAO:n estäjien samanaikainen käyttö tai MAO:n estäjien käyttö kahden edeltävän viikon aikana (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metadonia ei saa käyttää lievän kivun, akuutin kivun tai ”läpilyöntikivun” hoitoon eikä tarvittaessa tai sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät aiemmin ole käyttäneet opioideja. Metadonia ei saa harkita ensisijaiseksi lääkkeeksi kroonisen ei-syöpäkivun hoitoon.

Erityistä varovaisuutta ja seurantaa on syytä noudattaa, jos potilaalla on

- vaikea sydänsairaus, pidentynyt QT-aika, pidentyneen QT-ajan riskitekijöitä tai käytössä samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Metadonin käytön yhteydessä on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa.

- maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- heikentynyt keuhkojen toiminta (emfyseema, cor pulmonale, hyperkapnia, hypoksia, huomattava lihavuus); metadonin hengitystä lamaava vaikutus on otettava erityisesti huomioon
- kallovarma tai kohonnut kallonsisäinen paine, sillä metadoni suurentaa kallonsisäistä painetta
- elektrolyyttihäiriöitä (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- hepatobiliaarinen sairaus tai haimasairaus
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- Addisonin tauti
- alkoholin tai sedatiivien väärinkäyttöä (ks. kohta 4.5)
- Feokromosytooma
- virtsateitä ahtauttavia sairauksia, kuten eturauhasen liikakasvu tai virtsanjohtimen striktuura, sillä Dolmed voi aiheuttaa virtsaamisvaikeuksia.

Koska metadoni lisää mahalaukun ja duodenumin tonusta, mikä johtaa mahalaukun tyhjenemisen hidastumiseen, akuutin vatsan oireet voivat pahentua tai peittyä valmistetta käytettäessä.

Metadoni voi vaikeuttaa tajunnan tason arviointia. Metadonihoito suurentaa hypotension riskiä, jos potilaan veritilavuus on alentunut.

Metadonihoitoon voi kehittyä riippuvuus, ja pitkäaikaisen käytön äkillisen lopettamisen jälkeen saattaa esiintyä vieroitusoireita (esim. unettomuus, ihokarvojen nouseminen pystyyn, ruokahaluttomuus, hermostuneisuus, rauhattomuus, takykardia, kuume, voimakas nuha, aivastelu, vapina, vilunväristykset, vatsakipu, yleinen elimistön kipu, kyynelvuodon lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen, pahoinvointi ja ripuli). Vieroitusoireiden merkit ilmenevät yleensä 24–48 tuntia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Sen vuoksi metadonihoito pitää lopettaa vähitellen, jos potilaalle on kehittynyt fyysinen riippuvuus.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Dolmed-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos Dolmed-valmistetta päätetään määrätä potilaalle samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava kestoltaan mahdollisimman lyhyt.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidikipuläkkeet voivat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seuranta- ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

Sukupuolihormonien väheneminen ja kohonnut prolaktiini

Pitkäaikaiseen opioidikipuläkkeiden 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 seuranta- ja annoksen suurentamista suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Metadoni on voimakkaasti riippuvuutta aiheuttava opioidikipulääke. Sen puoliintumisaika on pitkä, joten se voi kertyä elimistöön. Oireita lievittävä kerta-annos voi toistuvasti päivittäin otettuna johtaa lääkeaineen kertymiseen ja mahdollisesti kuolemaan.

Muiden opioidien tavoin metadonin toistuva anto voi johtaa toleranssin ja fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen.

Kivun hoidossa Dolmed-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (OUD). Suurempi annos ja opioidihoidon pidempi kesto voivat suurentaa opioidien käyttöhäiriön kehittymisriskiä.

Potilaan kanssa on sovittava hoitotavoitteista ja hoidon lopettamissuunnitelmasta ennen Dolmed-hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä ennen hoitoa ja hoidon aikana. Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia merkkejä havaitaan.

Dolmed-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussaan (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihdeiden käyttöhäiriöitä (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Potilaita on seurattava päihdehävityksen käyttäytymisen (esim. ennen aikaisten reseptin uusimispyyntöjen) havaitsemiseksi. Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psyykenlääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön oireita ja löydöksiä, on harkittava addiktioihin erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MAO:n estäjien samanaikainen käyttö tai MAO:n estäjien käyttö kahden edeltävän viikon aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Alkoholi, unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, väsyttävät antihistamiinit sekä fenotiatsiinit voivat voimistaa metadonin sedatiivista vaikutusta ja suurentaa hengityslaman vaaraa.

Sydäntapahtumien riski suurenee, kun metadonia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa sydämen johtumishäiriöitä tai elektrolyytitasapainon häiriöitä. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun samanaikaisesti metadonin kanssa määrätään lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.4).

P-glykoproteiinin estäjät (kuten kinidiini, verapamiili ja siklosporiini) voivat suurentaa metadonin pitoisuutta.

Metadoni metaboloituu useiden sytokromi P450:n (CYP450) entsyymien kautta. Tämän vuoksi sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään vaikuttavan CYP450-entsyymeihin, voi vaikuttaa metadonin kliiniseen tehoon.

CYP1A2:n estäjien (kuten fluvoksamiini, siprofloksasiini) samanaikainen käyttö voi lisätä metadonin tehoa, aiheuttaa sedaatiota ja suurentaa hengityslaman riskiä.

CYP3A4:n estäjien (kuten greippimehu, makrolidit, simetidiini, atsolijohdokset, loperamidi, fluvoksamiini) samanaikainen käyttö hidastaa metadonin metaboliaa ja voi lisätä metadonin tehoa, aiheuttaa sedaatiota ja suurentaa hengityslaman riskiä.

CYP3A4:n induktoreiden (kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini) samanaikainen käyttö voi heikentää metadonin tehoa ja suurentaa metadonin annostarvetta. Nevirapiini-metadoniyhdistelmähoitoa saavilla potilailla on ilmennyt opioidiriippuvuudesta johtuvia vieroitusoireita. Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) indusoi CYP3A4:ta ja metadonin metaboliaa. Yhteiskäyttö voi pienentää metadonin pitoisuutta ja aiheuttaa vieroitusoireita.

Metadonin samanaikainen käyttö metamsolin kanssa, joka on metaboloivien entsyymien kuten CYP2B6:n ja CYP3A4:n induktori, voi aiheuttaa metadonin plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun metamsolia ja metadonia käytetään samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuutta on seurattava tarpeen mukaan.

Tsidovudiinin haittavaikutukset ja toksisuus voivat lisääntyä, kun sitä käytetään samanaikaisesti metadonin kanssa. Virtsan pH:ta alentavat lääkeaineet tai ammoniumkloridi, nopeuttavat metadonin eliminaatiota.

Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Kannabidioli

Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkeaineet:

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Synnytyksen aikana annettu metadoni voi hidastaa synnytystä ja aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Äidin raskauden aikana käyttämä metadoni voi aiheuttaa syntyvälle lapselle pienen syntymäpainon, opiaattiriippuvuuden ja johtaa vieroitusoireiden kehittymiseen syntymän jälkeen. Vieroitusoireita ilmenee tavallisesti 48 tunnin kuluttua synnytyksestä, mutta niitä voi ilmetä myös vasta useiden päivien kuluttua.

Metadonia saa käyttää raskauden aikana vain siinä tapauksessa, että äidille mahdollisesti koituva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

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 kehoitettava 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.

Normaaliannoksia käytettäessä lääkeainepitoisuudet äidinmaidossa eivät ole merkittäviä.

Hedelmällisyys

Metadonia ylläpitohoitona käyttävillä miehillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että metadoni pienentää seerumin testosteronipitoisuutta ja pienentää huomattavasti siemennesteen tilavuutta ja heikentää siittiöiden liikkuvuutta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dolmed voi heikentää tarkkaavaisuutta ja suorituskykyä liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa tehtävissä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hyvin yleiset: ummetus, sekavuus, virtsaamisvaikeudet.

Yleiset: sydämentykytys ja rytmihäiriöt, verenpaineen lasku (hypotensio), virtsaumpi, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, heikotus, huimaus, väsymys, hallusinaatiot.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat (esiintymistiheys tuntematon):

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: hengitysasidoosi, hypoglykemia

Hermosto: euforinen mieliala, dysforia, päänsärky, uneliaisuus, unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, orientaatiohäiriöt, kallonsisäisen paineen nousu, kouristukset, mielentilan muutokset

Silmät: näköhäiriöt

Sydän: bradykardia, palpitaatio, pidentynyt QT-aika, kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Verisuonisto: kasvojen punastelu (flushing), turvotus

Munuaiset ja virtsatiet: virtsaamishäiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: keuhkoedeema, hengityslama, sentraalinen uniapneaoireyhtymä.

Ruoansulatuselimistö: mahan tyhjenemisen hidastuminen (gastropareesi), suun kuivuminen, ruokahaluttomuus

Maksa ja sappi: Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö (kouristus, kurouma), sappikoliikki

Iho ja ihonalainen kudos: kutina, ihottumat, liikahikoilu

Sukupuolielimet ja rinnat: gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (impotenssi, ejakulaatiohäiriöt)

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat: hypotermia

Psyykkiset häiriöt: Riippuvuus

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, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Metadonin yliannostuksen hallitseva oire on hengityslama; hengitystaajuus ja/tai kertatilavuus laskevat. Hengitys muuttuu epäsäännölliseksi ja johtaa lopulta apneaan. Tajunnan taso on alentunut ja potilas on unelia tai tajuton. Silmäterät ovat supistuneet, tosin hapen puutteen yhteydessä ne voivat laajentua. Poikkijuovaisten lihasten tonus on pienentynyt ja iho on kylmännihkeä. Potilaalla voi ilmetä bradykardiaa ja hypotensiota. Hypoglykemiaa on raportoitu. Huomattavasta yliannostuksesta voi seurata ei-kardiogeeninen keuhkopöhö, kouristuksia, rabdomyolyyysi, verenkierron romahtaminen, sydänpysähdys ja kuolema. Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoencefalopatiaa.

Hoito

Yliannostuksen hoidossa päähuomio on kiinnitettävä hengityksen ylläpitoon. Metadonin aiheuttamat yliannostusoireet voidaan kumota naloksonilla (0,4–2 mg i.v.). Opioidiriippuvaisille pitää naloksonia antaa varoen (0,1 mg i.v. kerrallaan). Naloksonia annosteltaessa on otettava huomioon metadoniyliannoksen pitkä, kymmeniä tunteja kestävä lamaava vaikutus ja naloksonin lyhyt, 1–3 tuntia kestävä vaikutus. Yliannostuspotilaan tilaa pitää seurata pitkään ja tarvittaessa hänelle pitää antaa useampi naloksoniannos. Yliannostusta hoidettaessa on myös syytä ottaa huomioon, että naloksonin antaminen voi aiheuttaa opiaattiriippuvaiselle henkilölle vieroitusoireita. Naloksoni ei korjaa QT-ajan pidentymistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, metadoni

ATC-koodi: N07BC02

Dolmed on euforisoiva analgeetti, jonka vaikuttavana aineena on raseeminen metadonihydrokloridi. Metadoni on opioidiagonisti, joka vaikuttaa lähinnä μ -opiaattireseptoreihin (l-enantiomeeri). Sen vaikutukset ovat samankaltaiset kuin morfiinilla ja muilla μ -reseptoriin vaikuttavilla opioidiagonisteilla.

Metadoni lievittää kipua vaikuttamalla sekä kivun aistimukseen (nosiseptio) että siihen liittyvään subjektiiviseen kokemukseen. Metadoni aiheuttaa euforiaa ja sedaatiota. Suurten annosten pitempiaikainen käyttö johtaa toleranssin ja riippuvuuden kehittymiseen. Metadonin vieroitusoireet kehittyvät hitaammin kuin morfiinin vieroitusoireet johtuen metadonin hitaasta eliminaatiosta. Heroiini- ja morfiiniriippuvuuden yhteydessä metadoni lievittää vieroitusoireita.

Metadonin aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu johtuvat ydinjatkoksen area postrema stimulaatiosta ja osittain myös vaikutuksista tasapainoelimeen. Pahoinvointi provosoituu usein potilaan liikkuaessa. Metadoni vaimentaa yskänrefleksiä.

Metadoni heikentää hengityskeskusten herkkyyttä hiilidioksidipaineelle, ja hengitystaajuus ja/tai hengityksen kertatilavuus pienenevät. Lisäksi vasteet hyperkapnialle ja hypoksemialle heikkenevät.

Metadoni vaikuttaa monin tavoin autonomiseen hermostoon ja sisäelinten toimintaan. Silmäterää hermottavan parasympaattisen hermon aktiivisuuden lisääntyminen aiheuttaa mioosin. Mahan eritteiden määrä ja motiliteetti vähenevät, mahan tyhjeneminen hidastuu ja esofageaalisen refluksen mahdollisuus suurenee. Mahan antraalisen osan ja pohjukaissuolen alkuosan tonus lisääntyy. Sapen, haiman ja suolen eritteiden määrä vähenee. Suolen tonus lisääntyy, mutta motiliteetti vähenee ja veden imeytyminen suolesta lisääntyy. Sappiteissä opioidit voivat aiheuttaa kouristuksen. Opioidit estävät virtsaamisrefleksiä ja niillä on myös antidiureettista vaikutusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Metadonihydrokloridi imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Biologinen hyötyosuus on keskimäärin 80 %, mutta yksilöllinen vaihtelu on suuri. Metadonin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin neljän tunnin kuluttua annoksesta. Terapeuttisten annosten ottamisen jälkeen noin 90 % metadonista sitoutuu plasman proteiineihin.

Metadoni metaboloituu maksassa (CYP3A4-, 1A2- ja 2D6-isoentsyymit) pääasiassa N-demetyloitumalla ja syklistoitumalla. Metaboliitit ja pieni määrä muuttumatonta metadonia erittyvät virtsaan ja sappeen.

Metadonin plasmapuhdistuma on noin 1,5 ml/min/kg. Metadonin puoliintumisaika plasmassa on pitkä ja vaihteleva, 15–40 tuntia. Virtsan happamuus nopeuttaa metadonin eliminaatiota.

Metadoni sitoutuu proteiineihin useissa kudoksissa, myös aivoissa. Toistuvien annosten jälkeen metadoni vähitellen kumuloituu kudoksiin. Kun metadonihoito lopetetaan, kudoksiin kertynyt metadoni vapautuu vähitellen, ja siksi plasmassa on mitattavia metadonipitoisuuksia vielä pitkään hoidon lopettamisen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Perunatärkkelys
Liivate
Magnesiumstearaatti
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pidä lämpötila ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ja 20 tablettia: PVC/alumiini-lämpötila-herkkä pakkaus

100 tablettia: ruskea lasipurkki, jossa on muovinen (HDPE) korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9475

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6 toukokuuta 1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6 lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dolmed 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 5 mg metadonhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat (80 mg/tablett)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit, rund tablett, ungefär 8 mm i diameter, brytskåra på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta, till exempel efter operation och frakturer, och smärta orsakad av maligna tumörer.

Avvännings- eller substitutionsbehandling av opioidberoende personer enligt social- och hälsovårdsministeriets förordning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den dagliga dosen av metadon ska delas upp i 2–3 doser, med ett intervall på minst åtta timmar mellan doserna. Mer frekvent användning orsakar sannolikt ackumulering, vilket leder till ökad sedation och andningsdepression. Behandling med metadon får bara startas av läkare som har erfarenhet av läkemedlets användning. Maximal rekommenderad första dos är 120 mg Dolmed preparat per dag.

Svår smärta

Dosen ska justeras beroende på hur svår smärtan är och hur patienten svarar. Vanlig dos för en vuxen med akut svår smärta är ½–1 tablett var 8:e timme. Dosen kan ökas med 5 mg per dag, men med högst 5–7 dagars mellanrum.

Vid svår och ihållande smärta beroende på maligna tumörer kan dosen ökas enligt patientens svarsreaktion och biverkningar, tills tillfredsställande smärtlindring uppnås i minst 4–6 timmar.

Avvännings- och substitutionsbehandling av opioidberoende personer

För behandling av opioidberoende vid avvännings- och substitutionsbehandling doseras Dolmed enligt en individuell behandlingsplan. Normal startdos är 10–20 mg, som vid behov ökas med upp till 10 mg dagligen, med intervall på upp till 3–4 dagar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Doseringsintervallet bör förlängas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Dolmed ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre personer

Metadonhydroklorid rekommenderas att användas med försiktighet på äldre patienter och med lägsta möjliga terapeutiska dos.

Pediatrik population

Det finns inga säkra data om effekten av metadonhydroklorid för patienter under 18 år. Därför kan inga dosrekommendationer göras.

Administreringsätt

Behandlingsmål och utsättning

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Förlossningssmärter.
- Svårt lungemfysem, kronisk bronkit och andningssvårigheter, astmaanfall.
- Samtidig användning av MAO-hämmare eller användning av MAO-hämmare under de två föregående veckorna (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Metadon får inte användas för behandling av lindrig smärta, akut smärta eller ”genombrottssmärta”, och får inte ges till patienter som tidigare inte använt opioider. Metadon ska inte övervägas som förstahandsbehandling vid kronisk smärta som inte orsakas av cancer.

Särskild försiktighet och övervakning bör iaktas hos patienter som har

- svår hjärtsjukdom, långt QT-intervall, riskfaktorer för förlängt QT-intervall eller samtidig användning av medicin som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5). Långt QT-intervall och polymorf ventrikeltakykardi har rapporterats vid användning av metadon.
- nedsatt lever- eller njurfunktion
- försämrad lungfunktion (emfysem, cor pulmonale, hyperkapni, hypoxi, uttalad fetma); tänk särskilt på metadonets andningsdämpande effekt
- hjärnskada eller ökat intrakraniellt tryck, eftersom metadon ökar det intrakraniella trycket
- elektrolytstörningar (till exempel hypokalemi, hypomagnesemi)
- hepatobiliär sjukdom eller sjukdom o bukspottskörteln
- hypotyreo

- Addisons sjukdom
- missbruk av alkohol eller lugnande medel (se avsnitt 4.5)
- feokromocytom
- sjukdomar som stör urinvägarna, till exempel prostatahypertrofi eller ureterstriktur, eftersom Dolmed kan orsaka svårigheter att urinera.

Eftersom metadon ökar tonus i magsäcken och tolvfingertarmen, vilket leder till fördröjd magsäckstömning, kan akuta magbesvär förvärras eller döljas när produkten används.

Metadon kan göra det svårt att bedöma medvetandenivån. Behandling med metadon ökar risken för hypotoni hos patienter med minskad blodvolym.

Metadonbehandlingen kan ge beroende, och abstinenssymtom (till exempel sömnlöshet, gåshud, aptitlöshet, nervositet, rastlöshet, takykardi, feber, kraftig snuva, nysningar, tremor, frossa, buksmärta, allmän kroppssmärta, ökat tårflöde, minskad aptit, illamående och diarré) kan uppkomma om metadonbehandlingen plötsligt sätts ut. Abstinenssymptomen visar sig vanligen 24–48 timmar efter avslutad behandling. Därför bör metadon sättas ut gradvis hos patienter som utvecklat fysiskt beroende.

Risker med samtidig användning av lugnande läkemedel som bensodiazepiner och liknande

Samtidig användning av Dolmed och sedativa läkemedel som bensodiazepiner och liknande kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. Beroende på riskerna bör sådana sedativa läkemedel ges samtidigt endast till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om Dolmed ändå ska användas samtidigt med sedativa läkemedel, bör lägsta möjliga effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

Patienten ska följas noggrant angående tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och anhöriga ser upp för sådana symtom (se avsnitt 4.5).

Binjureinsufficiens

Opioidbaserade smärtstillande medel kan orsaka reversibel insufficiens i binjuren som kräver uppföljning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på insufficiens i binjurebarken kan vara illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel och lågt blodtryck.

Minskat antal könshormoner och ökat prolaktin

Långvarig användning av opioidbaserade smärtstillande medel kan leda till sänkning av könshormonhalterna och ökning av prolaktinhalterna. Symtomen kan bland annat vara minskad libido, impotens och amenorré.

Hypoglykemi

I samband med överdosering av metadon och dosökning har hypoglykemi observerats. Regelbunden uppföljning av blodsocker rekommenderas när dosen ökas (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Läkemedlet innehåller laktos. Patienter som har sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ges detta läkemedel.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Metadon är ett opioidanalgetikum som i sig själv är mycket beroendeframkallande. Det har en lång halveringstid och kan därför ackumuleras. En engångsdos som minskar symtomen kan, om den upprepas dagligen, leda till ackumulering och eventuellt dödsfall.

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

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

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

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

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

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av MAO-hämmare eller användning av MAO-hämmare under de två föregående veckorna är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Alkohol, sömnmedel och sedativa läkemedel, tricykliska antidepressiva medel, tröttande antihistaminer och fenotiaziner kan förstärka metadonets sedativa effekt och öka risken för andningsdepression.

Risken för hjärtproblem ökar när metadon används samtidigt med läkemedel som kan orsaka ledningsstörningar eller elektrolytobalans i hjärtat. Var försiktig vid samtidig användning av metadon och läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

P-glykoproteinhämmare (som kinidin, verapamil och ciklosporin) kan öka metadonhalten.

Metadon metaboliseras av flera cytokrom P450-enzym (CYP450). Därför kan samtidig användning av läkemedel som är kända för att påverka CYP450-enzymerna påverka den kliniska effekten av metadon.

Samtidig användning av CYP1A2-hämmare (som fluvoxamin, ciprofloxacin) kan öka effekten av metadon, orsaka sedering och öka risken för andningsdepression.

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare (som grapefruktjuice, makrolider, cimetidin, azolderivat, loperamid, fluvoxamin) minskar metadonets metabolism och kan öka effekten av metadon, orsaka sedering och öka risken för andningsdepression.

Samtidig användning av CYP3A4-induktorer (som rifampicin, karbamazepin, fenytoin, nevirapin) kan minska effekten av och öka behovet av metadon. Abstinenssymptom orsakade av opioidberoende har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin i kombination med metadon. Johannesört (*Hypericum perforatum*) inducerar CYP3A4 och metadonets metabolism. Samtidig användning kan leda till minskad metadonhalt och abstinenssymptom.

Samtidig användning av metadon och metamizol, en induktor för metaboliserande enzymer som CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka minskade metadonhalter i plasma, vilket kan minska den kliniska effekten. Var därför försiktig vid samtidig användning av metamizol och metadon; kliniskt svar och/eller läkemedelshalter bör övervakas vid behov.

Biverkningar och toxicitet av zidovudin kan öka vid samtidig användning av metadon. Elimineringen av metadon påskyndas av pH-sänkande medel i urinen eller av ammoniumklorid.

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

Cannabidiol

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

Lugnande läkemedel som bensodiazepiner och liknande

Beroende på den additiva CNS-depressiva effekten ökar samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel som bensodiazepiner och liknande risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Doseringen och tiden för samtidig behandling bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel:

Serotonergt syndrom kan förekomma när metadon används samtidigt med petidin, monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare) eller läkemedel som påverkar serotoninnivåerna, som serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtom på serotonin syndrom kan till exempel vara humörsvängningar, instabilitet i autonoma nervsystemet, neuromuskulära avvikelser och/eller symtom i magtarmkanalen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metadon som administreras under förlossningen kan fördröja förlossningen och orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Metadon som används av modern under graviditeten kan orsaka låg födelsevikt, opiatberoende och utveckling av abstinenssymptom efter födseln. Abstinenssymtomen visar sig vanligen 48 timmar efter förlossningen, men symtomen kan också uppkomma efter flera dagar.

Metadon bör inte användas under graviditeten, om inte den potentiella nyttan för modern överväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Metadon utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Vid beslut om rekommendation angående amning bör hänsyn tas till råd från specialläkare. Ta hänsyn till om en kvinnlig patient tar en stabil underhållsdos metadon eller använder narkotika. Om amning övervägs, bör metadondosen hållas så låg som möjligt. Läkaren bör råda den ammande modern att kontrollera barnet så att sedering och andningssvårigheter inte inträffar, och att söka omedelbar behandling om sådana symtom uppstår. Även om mängden metadon som utsöndras i bröstmjolk inte är helt tillräcklig för att förhindra abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska abstinensbesvären hos spädbarnet. Om amningen ska avbrytas, bör detta göras gradvis, eftersom ett snabbt avbrott kan öka barnets abstinensbesvär.

Vid normala doser är halterna av den aktiva substansen i bröstmjolk inte betydande.

Fertilitet

Studier på män som får underhållsbehandling med metadon har visat att metadon sänker testosteronhalten i serum, samt avsevärt minskar spermievolymer och spermernas motilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dolmed kan försämra uppmärksamheten och prestandan i trafiken och i arbeten som kräver precision.

4.8 Biverkningar

Biverkningar delas in i grupper efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga: förstoppning, förvirring, svårigheter att urinera.

Vanliga: hjärtklappning och arytmier, hypotoni, urinretention, svettning, illamående, kräkningar, debilitet, yrsel, trötthet, hallucinationer.

Andra biverkningar som rapporterats (frekvens okänd):

Metabolism och nutrition: respiratorisk acidosis, hypoglykemi

Centrala och perifera nervsystemet: euforiskt sinnestillstånd, dysfori, huvudvärk, sömnlöshet, sömnstörningar, rastlöshet, agitation, desorientering, intrakraniell tryckökning, konvulsioner, humörsvängningar

Ögon: synstörningar

Hjärtat: bradykardi, palpitation, långt QT-intervall, polymorf ventrikeltakykardi

Blodkärl: ansiktsrodnad, ödem

Njurar och urinvägar: urineringsbesvär

Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum: lungödem, andningsdepression, centralt sömnapné syndrom

Magtarmkanalen: fördröjd tarmtömning (gastropares), muntorrhet, aptitlöshet

Lever och gallvägar: Oddis sfinkterdysfunktion (kramper, konstriktioner), gallkolik

Hud och subkutan vävnad: klåda, hudutslag, hyperhidros

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: gynekomasti, sexuell funktionsstörning (impotens, ejakulationsstörning)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: hypotermi

Psykiska störningar: Beroende

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet
Läkemedlens biverkningsregister
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det dominerande symptomet vid överdosering av metadon är andningsdepression, minskad andningshastighet och/eller minskad andningsvolym. Andningen blir oregelbunden och leder till apné. Medvetandenivån är nedsatt och patienten är dåsig eller medvetslös. Pupillerna har krympt, men i avsaknad av syre kan de expandera. Tonus i skelettmusklerna har minskat och huden känns kall och fuktig. Bradykardi och hypotoni kan förekomma. Hypoglykemi har rapporterats. Avsevärd överdosering kan leda till icke-kardiogent lungödem, kramper, rabdomyolys, kollaps av blodcirkulationen, hjärtstillestånd och död. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Vård

Vid behandling av överdosering, se till att andningen upprätthålls. Symptomen från överdosering av metadon kan lindras med naloxon (0,4–2 mg i.v.). Hos opioidberoende patienter bör naloxon administreras med försiktighet (0,1 mg i.v. en gång). När naloxon administreras ska den långvariga depressiva effekten av metadonöverdosering som varar i tiotals timmar och den kortvariga effekten av naloxon som varar i 1–3 timmar beaktas. Patienter som har överdoserat ska övervakas under en längre tid och vid behov få flera doser naloxon. Vid behandling av överdosering bör hänsyn tas till att administrering av naloxon kan ge abstinenssymtom hos opiatberoende personer. Naloxon åtgärdar inte långt QT-intervall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel som används vid opioidberoende, metadon

ATC-kod: N07BC02

Dolmed är ett euforiskt analgetikum som innehåller den aktiva substansen racemös metadonhydroklorid. Metadon är en opioidagonist som huvudsakligen verkar på μ -opiatreceptorer (l-enantiomer). Det har liknande effekter som morfin och andra opioidagonister som verkar på μ -opiodreceptorn.

Metadon lindrar smärta genom att påverka både smärtkänslan (nociceptiv) och den tillhörande subjektiva upplevelsen. Metadon orsakar eufori och sedering. Långvarig användning av stora doser leder till utveckling av tolerans och beroende. Abstinenssymtom från metadon utvecklas långsammare än abstinenssymtom från morfin, beroende på den långsammare elimineringen av metadon. Vid missbruk av heroin och morfin lindrar metadon abstinenssymptomen.

Illamående och kräkningar som orsakas av metadon beror på stimulering av area postrema i hjärnstammens nedre del och delvis också på inverkan på balansorganen. Illamående framkallas ofta när patienten rör sig. Metadon dämpar hostreflexen.

Metadon minskar andningscentrumets känslighet för koldioxidens partialtryck, och andningshastigheten och/eller -volymen minskar. Dessutom försvagas svaret på hyperkapni och hypoxemi.

Metadon påverkar det autonoma nervsystemet och de inre organen på många sätt. Ökad aktivitet i pupillens parasympatiska nerv orsakar mios. Mängden och motiliteten hos magsäckens sekret minskar, magsäckens tömning saktas ner och risken för esofageal reflux ökar. Tonus i magens mjältdel och i början av tolvfingertarmen ökar. Mängden galla, bukspott och tarmsekret minskar. Tonus i tarmen ökar, men motiliteten minskar och vattenuptagningen i tarmen ökar. Opioider kan orsaka kramper i gallgångarna. Opioider hämmar urinreflexen och ger även en antidiuretisk effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metadonhydroklorid absorberas bra från matsmältningskanalen. Den genomsnittliga biotillgängligheten är 80 %, men den individuella variationen är stor. Maximal halt av metadon i

plasma uppnås ungefär fyra timmar efter dosering. Efter terapeutiska doser binds ungefär 90 % av metadonet till plasmans proteiner.

Metadon metaboliseras i levern (CYP3A4-, 1A2- och 2D6-isoenzym) huvudsakligen genom N-demetylering och cyklisering. Metaboliter och små mängder oförändrat metadon utsöndras i urin och galla.

Plasmaclearance för metadon är ungefär 1,5 ml/min/kg. Halveringstiden för metadon i plasma är lång och varierande, 15–40 timmar. Urinens surhet påskyndar elimineringen av metadon.

Metadon binder till proteiner i flera vävnader, inklusive hjärnan. Efter upprepade doser ackumuleras metadon gradvis i vävnaderna. När metadon sätts ut, frigörs ackumulerat metadon från vävnaderna gradvis, varför mätbara metadonhalter i plasma finns kvar under lång tid efter avslutad behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga uppgifter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Potatisstärkelse
Gelatin
Magnesiumstearat
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 och 20 tabletter: PVC/Aluminiumblister.

100 tabletter: brun glasflaska med plastlock (HDPE).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9475

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6 maj 1987

Datum för den senaste förnyelsen: 6 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.06.2023