

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methadone Martindale Pharma 2 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.
Kirkas, keltainen tai oranssi appelsiinintuoksuinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Vain suun kautta. Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida.

Annos tulee säätää kullekin potilaalle yksilöllisesti.

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

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

Jollekin potilaalle kehittyä autoinduktio, joka johtaa siihen, että lääkeaine metaboloituu elimistössä nopeammin. Tällaisissa tapauksissa annosta on nostettava kerran tai useammin, jotta optimaalinen vaikutus säilyy.

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa metadonia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilailla. Annosväliä on pidennettävä vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 10–50 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

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

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

Lisätietoja löytyy metadonihoidosta koskevista kansallisista suosituksista.

4.3 Vasta-aiheet

Hengityslama.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Akuutti hengitysteitä ahtaava sairaus.

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

Valmistetta ei tule käyttää lapsilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

- jota hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymin estäjillä.

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

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

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

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

c on voimakkaasti riippuvuutta aiheuttava narkootinen **opioidiki**puläike. 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.

Metadonihoidon -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussa (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden 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 päihdehakuksen 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.

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

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

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

Annosta nostettaessa potilasta on tarkkailtava heti lääkkeenannon jälkeen, jotta mahdolliset epänormaalit reaktiot ja haittavaikutukset voidaan havaita. Lääkkeen seerumipitoisuudet potilaassa nousevat noin kahdeksi tunniksi, ja on tärkeää havaita kaikki mahdolliset yliannostusreaktiot tai muut vaaralliset/vakavat reaktiot.

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

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

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

CYP3A4-entsyymin estäjät: Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto aiheuttaa metadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien (esim. kannabinoideit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluksetiini, fluvoksamiini, nefatsodoni ja telitromysiini) anto saattaa johtaa metadonin plasmapitoisuuksien kohoamiseen.

Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu nostavan seerumipitoisuuksien ja metadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 prosenttia. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadoniylläpitoisuuksien oville potilaille, yliannostusriskin mahdollisuus on tiedostettava.

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

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

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

Metadoni saattaa kaksinkertaistaa desipramiinin seerumipitoisuudet.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Opioidiantagonistit:

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

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

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

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

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

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

Kannabidioli

Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metadoni vaikuttaa potilaan psykomotorisiin toimintoihin niin kauan kunnes potilaan tila on vakautettu sopivalle tasolle. Potilaan ei siis tule ajaa autolla eikä käyttää koneita ennen kuin vakaa tila on saavutettu ja huumeiden väärinkäytöstä aiheutuneiden oireiden loppumisesta on kulunut vähintään kuusi kuukautta. Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn palautuminen on paljolti yksilöllistä, ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Lisätietoja löytyy metadonihoitoa koskevista kansallisista suosituksista.

4.8 Haittavaikutukset

Metadonihoidon haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samat kuin muissa opioidihoidoissa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy keskimäärin 20 prosentilla metadonihoidon saavista avohoitopotilaista. Tällä potilasryhmällä lääkehoidon hallinta on usein epätydyttävää.

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

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

Elinjärjestelmä MedDRA	Esiintymistiheys	Haittatapahtuma
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hypokalemia, hypomagnesemia
	Yleinen	Nesteretentio
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus

Veri ja imukudos	Tuntematon	Palautuvaa trombositopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen Tuntematon	Keuhkoedeema, hengityslama Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen	Pahoinvointi, oksentelu Ummetus Suun kuivuus, glossiitti
Psyykkiset häiriöt	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Euforia, hallusinaatiot Dysforia, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido Riippuvuus
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huimaus
Silmät	Yleinen	Näön sumentuminen, miösi

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet:

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

Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoenkefalopatiaa.

Hoito:

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Metadoni imeytyy peroraalisen annon jälkeen nopeasti, mutta sen alkureitin metabolia on huomattavaa. Bioginen hyötyosuus on yli 80 %. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5–7 päivässä.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus: 5 l/kg. Sitoutuminen proteiineihin: jopa 90 %, mutta yksilölliset erot ovat erittäin suuria. Metadoni sitoutuu lähinnä alfa-1-glykoproteiinihappoon, mutta myös albumiiniin ja muihin plasma- ja kudospoteiineihin. Plasma: osuus kokoverestä on noin 13. Se jakautuu maksaan, keuhkoihin ja munuaisiin, joissa sen pitoisuus on suurempi kuin veressä.

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

Eliminaatio: Eliminaation puoliintumisaika; yksittäisannos: 10–25 tuntia., toistoannokset: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 prosenttia annoksesta eliminoiduu virtsaan 96 tunnin kuluessa (noin 33 % muuttumattomassa muodossa, noin 43 % EDDP:nä ja noin 5–10 % EMDP:nä). EDDP:n ja muuttumattoman metadonin suhde virtsassa on tavallisesti paljon korkeampi metadonihoidoa saavilla potilailla kuin normaalissa yliannostuksessa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan riippuu pH:sta ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoiduu ulosteeseen, mutta tämä

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

Erityisryhmät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)
Natriumsyklamaatti
Sakkariininaatrium
Paraoranssi (E110)
Veriappelsiiniaromi (sisältää propyleeniglykolia)
Vetykloridihappo
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 3 vuotta.
Avattuna: 1 kuukausi.

6.4 Säilytys

Säilytä pullo ulkopakkauksessa Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

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

Yksittäiset pulot toimitetaan pahvirasiassa, jonka sisällä on pakkausseloste.

Kaikkia eri pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

500 ml pakkauskoko on ainoastaan terveydenhuollon käyttöön tarkoitettu annostelupakkaus.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25500

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDIS TAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.11.2009
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13.02.2014

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05/05/2023