

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon Abcur 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg: 1 tabletti sisältää 5 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet:

5 mg: 1 tabletti sisältää 79,2 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M5.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvien potilaiden ylläpitohoito samanaikaisesti lääkkeellisen ja psykologisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen kanssa. Vaikea krooninen kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa ainoastaan opioidianalgeettien avulla.

4.2 Annostus ja antotapa

Kiputilat:

Annos säädetään ja arvioidaan potilaan vasteen mukaan.

Seuraavat annossuositukset ovat vain ehdotuksia Metadon Abcur -hoidon aloittamiseen ja annostus on sovittava yksilöllisen kivunlievitystarpeen mukaan. Jos halutaan saavuttaa täysi analgeettinen vaikutus nopeammin, Metadon Abcur -valmisteen annosväliä voi tihentää hoitoa aloitettaessa.

Annos aiemmin opioideja käyttämättömälle potilaalle:

Annottaessa metadonia suun kautta potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet opioideja, tavanomainen aloitusannos on 5 mg 1–3 kertaa vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos titrataan hitaasti tehon saavuttamiseksi. Titrasta jatketaan usean viikon ajan. Aloitusannos arvioidaan huolellisesti ennen kuin annosta ryhdytään suurentamaan.

Koska hyvin vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski on annosriippuvaista, metadonin annos ei yleensä saa olla suurempi kuin 100 mg/vrk. Vain metadonihoidon erikoistuneet lääkärit saavat määrätä suurempia annoksia.

Tehtiämpi annostelu voi olla tarpeen metadonihoidon aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä ylannostusta metadonin pitkistä eliminaation puolintumista josta johtuen.

Vakavien haittavaikutusten riski kasvaa toistuvassa käytössä erityisesti opioideja aiemmin käyttämättömillä potilailla.

Annostus opioideja aiemmin käyttäneille:

Abitusannos: 5–20 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos titrataan hitaasti 5 mg kerrallaan enimmäisannokseen 100 mg/vrk. Tarvittaessa 5 mg:n tabletit voidaan korvata Metadon Abcur 20 mg:n tabletilla tai käyttää niiden yhdistelmää.

Koska hyvin vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski on annosriippuvaista, metadonin annos ei yleensä saa olla suurempi kuin 100 mg/vrk. Vain metadonihoidon erikoistuneet lääkärit saavat määrätä suurempia annoksia.

Tehtiämpi annostelu voi olla tarpeen metadonihoidon abitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä ylannostusta metadonin pitkääst eliminointia puolitumisa jasta johtuen.

Iäkkäät

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilailla ja hoito on abitettava pienemmillä annoksilla.

Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3). Metadonin abitusannos on pienempi potilailla, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus, tai eturauhasen liikakasvu.

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos Metadon Abcur -valmistetta käytetään potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosipotilailla metabolia hidastuu ja ensikierron vaikutus vähenee, mikä saattaa johtaa suurempiin metadonin pitoisuuksiin plasmassa. Metadon Abcur -valmistetta on annettava suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos metadonia käytetään potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annosväliä pidennetään vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on 10–15 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

Opioidiriippuvuuden ylläpito:

Tavanomainen abitusannos on 10–30 mg. Potilailla, joilla on korkea opioiditoleranssi, abitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan 10 mg kerrallaan kolmen viikon aikana, tavallisesti 70–80 mg:aan. Suositellun neljän viikkoa kestävästä stabiloitajakson jälkeen annosta säädetään, kunnes potilaalla ei enää ole päihtymisen tarvetta, kliinisiä merkkejä psykomotorisista vaikutuksista eikä vieroitusoireita. Tavanomainen metadonin vuorokausiannos on 60–120 mg, mutta jotkut saattavat tarvita tätäkin suurempia annoksia. Annos määritetään kliinisen arvioinnin ja seerumpitoisuuksien perusteella. Suositeltu seerumin vakaan tilan pitoisuus 24 tunnin kohdalla on 600–1200 nmol/l (200–400 ng/ml). Kliininen tutkimus on ensiarvoisen tärkeää. Metadonia annetaan tavallisesti kerran vuorokaudessa. Tätä tehtiämpään annosteluun liittyy kumuloidumisen ja ylannostuksen vaara. 150 mg/vrk ylittävät annokset ovat hyvin epätavallisia ja niitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, koska QT-ajan pidentymisen, kääntyvien kärkien takykardian (torsade de pointes) ja sydämenpysähdyksen vaara voi kasvaa.

Potilasta on tarkkailtava jonkin aikaa aina annoksen nostamisen jälkeen ei-toivottujen reaktioiden havaitsemiseksi. Potilaan seerumin metadonipitoisuus kohoaa kahden tunnin ajan, ja on tärkeää että ylannostus tai muu vakava tai epämiellyttävä reaktio huomataan.

Joillekin potilailla kehittyy autoinduktio, jolloin metabolia kiihtyy. Näissä tapauksissa annosta on nostettava kerran tai useammin, jotta optimaalinen teho säilyisi.

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonistilla/antagonistilla (esim. buprenorfiinilla), annosta pitää pienentää vähitellen metadonihoidon alkaessa. Jos metadonihoido keskeytetään ja suunnitellaan siirtymistä kielelakiseen buprenorfiinihoidoon (erityisesti yhdessä nalksonin kanssa), metadoniannosta on pienennettävä aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/nalksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille. Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3). Metadonin aloitusannos on pienempi potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, mykxedeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus, tai eturauhasen liikakasvu.

Maksan vajaatoiminta

Krooninen virushepatiitti on yleistä huumeriippuvaisilla. Varovaisuutta on noudatettava, jos Metadon Abcur -valmistetta käytetään potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosipotilailla metabolia hidastuu ja ensikierron vaikutus vähenee, mikä saattaa johtaa suurempiin metadonin pitoisuuksiin plasmassa. Metadon Abcur -valmistetta on annettava suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos metadonia käytetään potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annosväliä pidennetään vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on 10–15 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

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

Hoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä asteittain. Aluksi annosta voi pienentää suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa (20 mg:n vuorokausiannoksesta alaspäin) sitä on pienennettävä hitaasti.

Katso lisätietoja metadonihoidosta koskevista kansallisista ohjeista.

Tämä valmiste on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi, eikä sitä saa injektoida.

4.3 Vasta-aiheet

Hengityslama.

Yliherkkyys metadonille tai jollekin apuaineelle.

Akuutti ahtauttava hengitystiesairaus

Samanaikainen käyttö MAO:n estäjien kanssa tai kahden viikon sisällä MAO:n estäjähoidon päättymisestä.

Vasta-aiheinen lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metadonihoidon aikana ja erityisesti suurten annosten (> 100 mg/vuorokausi) yhteydessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Metadonia annetaan varoen potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, esim. jos:

- heillä on aiemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä
- heillä on pitkälle edennyt sydänsairaus
- he saavat samanaikaista hoitoa QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä
- he saavat samanaikaista hoitoa CYP3A4:n estäjillä
- heillä on iskeeminen sydänsairaus ja maksasairaus
- heillä on elektrolyyttipoikkeamia (hypokalemia, hypomagnesemia).

EKG on otettava kaikilta potilailta ennen analgeettisen hoidon aloittamista ja kun vakaa tila (steady state) saavutetaan, jos potilaalla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, sekä iäkkäiltä, kun metadoniannos ylittää 50 mg/vrk. Lisäksi EKG on otettava kaikilta potilailta ennen hoidon aloittamista ja kun vakaa tila saavutetaan ennen annoksen nostamista tasolle, joka ylittää 100 mg/vrk.

Koska lapset ovat herkempiä kuin aikuiset, myrkytys on mahdollista hyvin pienilläkin annoksilla. Lasten tahattoman metadonin ottamisen välttämiseksi tapauksissa, joissa lääke vietään kotiin, metadoni pitää säilyttää turvallisessa pakassa, poissa lasten ulottuvilta.

Metadonin käytön erityisvaroitimet ovat samat kuin opioideilla yleensäkin.

Akuutti astma-kohtaus, vaikea-asteinen keuhkoastma-tauti tai cor pulmonale, alentunut hengitysfunktio hypoksia tai hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita; jokainen tapaus on arvioitava yksittäisesti.

Muiden opiaattien, alkoholin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja muiden voimakkaiden sedatiivisten ja psykoaktiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää, sillä ne saattavat tehostaa metadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Metadon Abcur -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, 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 Metadon Abcur -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

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).

Samanaikaista hoitoa huumeantagonisteilla tai agonisti-/antagonistiyhdisteillä pitää välttää (yliannostuksen hoitoa lukuun ottamatta), sillä tämä saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Annoksen nostovaiheen alussa potilasta on seurattava annon jälkeen mahdollisten tavallisuudesta poikkeavien tai haitallisten reaktioiden kirjaamiseksi. Potilaan seerumin metadonipitoisuudet ovat koholla jopa kahden tunnin ajan, ja on tärkeää, että mahdolliset yliannostusreaktiot tai muut vaaralliset ja vakavat reaktiot havaitaan.

Metadonia on käytettävä varoen maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa. Metadonin metabolia hidastuu maksan vajaatoiminnassa, ja annoksen muutos saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Metadonihoido aloitetaan pienemmällä annoksella potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema (metadoni voi lisätä hengityslaman ja pitkittyneen keskushermostolaman riskiä), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten riski) tai maksan vajaatoiminta (opioideit metabolituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (metadoni voi hidastaa hengitystahtia ja lisätä hengitystievastusta), virtsaputken ahtauma tai eturauhasen liikakasvu (metadoni voi aiheuttaa virtsaretenttiota) (ks. kohta 4.2).

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava tapauksissa, joissa potilaalla mahdollisesti on kallovaraus tai tilanteissa, joissa kallonsisäinen paine on koholla. Metadonia ei saa käyttää potilailla, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Potilaille, joilla on munuais- tai sappikiviä, saattaa olla tarpeen antaa atropiinia tai muuta spasmolyyttistä lääkeainetta ennaltaehkäisevästi.

Iäkkäillä sekä sydän- ja verisuonisairauksista kärsivillä potilailla on suurentunut hypotension ja synkopen riski.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

P-glykoproteiinin estäjät: Metadonin p-glykoproteiinin substraatti. Kaikki p-glykoproteiinia estävät lääkevalmisteet (esim. kinidiini, verapamiili, siklosporini) voivat sen tähden nostaa metadonin

seerumpitoisuutta. Metadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua voimistuneen vri-
aivoesteen läpäisyn vuoksi.

CYP3A4-entsyymin induktorit: Metadonin CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n induktion
johdosta metadonin puhdistuma lisääntyy ja sen plasmapitoisuudet laskevat. 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 maksimainen plasmapitoisuus väheni 48 prosentilla ja AUC 57 prosentilla metadonihoidon
(35–100 mg/vuorokaudessa) saaneilla potilailla.

Entsyymin-induktion seuraukset ovat korostuvat, jos induktori annetaan metadonihoidon jo
aluttua. Vieroitusoireita on raportoitu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena ja metadoniannoksen
nostaminen voi sen vuoksi olla tarpeen. Jos hoito CYP3A4:n induktorilla keskeytetään, metadoniannosta on
pienennettävä.

CYP3A4-entsyymin estäjät: Metadonin CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n eston ansiosta
metadonin puhdistuma laskee. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien anto (esim. kannabinoidit, klaritromysiini,
delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetiidiini,
nefatsodoni ja telitromysiini) saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien nousuun plasmassa. Yhteiskäytössä
fluvoksamiinin kanssa on osoitettu 40–100 % nousu metadonin seerumpitoisuuksien ja annoksen välisessä
suhteessa. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonin ylläpito-hoidossa oleville potilaille, on oltava
tietoinen yliläännostusriskistä.

Fluoksetiini nostaa R-metadonin pitoisuuksia CYP2D6:n eston johdosta.

Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet: 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.

Samanaikainen HIV-infektion hoito: Jotkut proteaasiestäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri
ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät alentavan metadonin seerumpitoisuutta. Kun ritonaviiria on annettu
monoterapiana, metadonin alituksen (AUC) on osoitettu kaksinkertaistuvan. 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 munuaispuhdistuman vähentymisestä. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti metadonihoidon
aikana tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Tsidovudiinin annosta saattaa
tämän johdosta olla tarpeen pienentää.

Didanosini ja stavudiini: Metadoni hidastaa stavudiinin ja didanosinin imeytymistä ja lisää niiden
ensikierron metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosinin biologisen hyötyosuuden pienemiseen.

CYP2D6:n substraatti desipramiinin pitoisuudet plasmassa saattavat kaksinkertaistua metadonin
vaikutuksesta. CYP2D6:n esto saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen tämän entsyymin kautta
metaboloituvien lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien nousuun. Näihin valmisteihin luetaan trisykliset
masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiinityyppiset psykoosilääkkeet
(esim. perfenatsiini and tiordatsiini), risperidoni, atomoksetiini, tietyt luokkaan 1C kuuluvat
rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) ja metoprololi. Tamoksifeeni on aiholiääke, joka
tarvitsee CYP2D6:ta metaboloituaakseen. Tamoksifeenin aktiivinen metaboliitti, endoksifeeni, muodostuu
CYP2D6:n välityksellä ja lisää merkittävästi tamoksifeenin vaikutusta. CYP2D6:n esto metadonilla saattaa
johtaa endoksifeenin plasmapitoisuuksien laskuun.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Keskushermostoa lamaavat aineet: Keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat aiheuttaa hengityslaman lisääntymistä, hypotensiota, syvän sedaation tai kooman. Tämän vuoksi jommankumman tai kummankin lääkkeen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Metadonihoidossa hitaasti eliminoituvalle metadonille kehittyvä vähitellen toleranssi ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annoslisäykset on siksi tehtävä varoen ja annosta lisäävä asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

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).

Peristaltiikkaa estävät lääkeaineet: Metadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkeaineiden (loperamidin ja difenoksytylinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisää keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidianalgeettien ja antimuskariinisten aineiden yhteiskäytöstä voi olla seurauksena vaikea ummetus tai suolilauma, etenkin pitkäaikaisessa käytössä.

QT-ajan pidentyminen: Metadonia ei saa antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka mahdollisesti pidentävät QT-aikaa. Tällaisia ovat rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fenotiatsiinit), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertralini) ja antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini).

MAO:n estäjät: Metadonin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa keskushermoston laman syvenemiseen, vaikeaan hypotoniaan ja/tai hengityspysähdykseen. Metadonia ei saa käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO:n estäjähoidon päättymisestä (ks. kohta 4.3).

Opioidianalgeetit hidastavat mahan tyhjentymistä ja tekevät koetuloiksi teknetium[99mTc]-disofeniinin kulkeutumisen ohutsuoleen saattava estyminen ja plasman amylaasin ja lipaasin aktiivisuudet saattavat lisääntyä, koska opioidianalgeetit voivat supistaa Oddin sulki lihasta ja siten kohottaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantamista ja muistuttavat sapenjohtimen tukkeumaa. Tämä saattaa vaikuttaa em. entsyymien diagnostiseen määrittämiseen jopa 24 tunnin ajan lääkkeen antamisesta. Aivoselkäydinnesteen (CSF) paine saattaa kohota, mikä johtuu hengityslamasta - indusoidusta hiidioksidin retentiosta.

4.6 Fe rtilite etti, ras kaus ja ime tys

Rask aus: Rajalliset tiedot metadonin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen. Vieroitusoireita / 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 otettava, jos vastasyntyneellä ilmenee bradykardiaa, takykardiaa tai epäsäännöllistä sydämensykettä. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilasta ei yleensä vieroiteta, erityisesti 20. raskausviikon jälkeen, vaan metadonin ylläpitoa suositellaan. Metadonin käyttöä juuri ennen synnytystä tai heti sen jälkeen ei suositella vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi.

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.

4.7 Vaikutus ajok yk yyn ja k one idenkäyttök yk yyn

Metadoni vaikuttaa psykomotorisiin toimintoihin, kunnes potilaan hoito on stabiloitu sopivalle tasolle. 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 päätöksen tästä tekee lääkäri. Lisäksi metadonihoidosta koskevia kansallisia ohjeita on noudatettava.

4.8 Haittavaikutukset

Metadonihoidon haittavaikutukset ovat samat kuin muiden opioidihoitojen yhteydessä yleensäkin. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, jota havaitaan noin 20 %:lla potilaista.

Vakavin metadonin haittavaikutus on hengityslama. Sitä voi esiintyä stabilointivaiheen aikana. Hengityskatkoksia, shokkeja ja sydämenpysähdyksiä on esiintynyt.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Tutkimukset:

Yleinen: Painonnousu

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleinen: Nesteretentio

Melko harvinainen: Ruokahaluttomuus

Tuntematon: Hypokalemia, hypomagnesemia

Verijärjestelmä:

Tuntematon: Pakautuvaa trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioideja saaneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen: Keuhkopöhö, hengityslama

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Pahoinvointi, oksentelu

Yleinen: Ummetus

Melko harvinainen: Suun kuivuus, kielitulehdus

Psyykkiset häiriöt:

Yleinen: Euforia, aistiharhat

Melko harvinainen: Huonovointisuus (dysforia), kiihtyneisyys, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido

Kuulo ja tasapainoelin:

Yleinen: Huimaus

Silmät:

Yleinen: Näön hämärtyminen, mustuaisten supistuminen

Hermosto:

Yleinen: Sedaatio

Melko harvinainen: Päänsärky, synkopee

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: Ohimenevä ihottuma, hikoilu

Melko harvinainen: Kutina, nokkosihottuma, muu ihottuma ja hyvin harvoissa tapauksissa verta vuotava nokkosihottuma

Yleisöireet ja antopaikasta todettavat haitat:

Yleinen: Uupumus

Melko harvinainen: Alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus

Verisuonis to:

Melko harvinainen: Kasvojen punoitus, hypotensio

Maksaja sappi:

Melko harvinainen: Sappiteiden toimintahäiriö

Sydän:

Harvinainen: Bradykardia, sydämentykytys. Metadonihoidon yhteydessä on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes), erityisesti suurilla annoksilla.

Munuaiset ja virtsatie t:

Melko harvinainen: Virtsaretentio ja antidiureettinen vaikutus

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinainen: Heikentynyt potenssi ja amenorrea

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet: Vakavalle metadoniyliannostukseen ovat tyypillisiä hengityslama, äärimmäinen uneliaisuus joka johtaa stuporiin tai koomaan, äärimmilleen supistuneet pupillit, lihaskivertäisy, kylmä ja kostea iho, joskus bradykardia ja hypotensio. Vakavissa yliannostustapauksissa voi esiintyä apneaa, verenkierron kollapsi, sydänpysähdys ja kuolema.

Hoito: Varmista hengitystiet avustamalla hengitystä tai järjestämällä mekaaninen ventilaatio.

Opioidiantagonistit saattavat olla tarpeen, mutta koska metadonin vaikutusaika on pitkä (36–48 tuntia), ja yleisimmin käytetyn antagonistin, naloksonin, vaikutusaika vain 1–3 tuntia, hoito tällaisilla lyhytvaikutteisilla antagonistilla on toistettava tarpeen mukaan. Antagonistia ei saa antaa kliinisten hengitysvajauksen merkkien puuttuessa tai jos potilas ei ole tajuton. Antagonistien antamisesta fyysisesti narkoottisesta aineesta riippuvaisille potilaille seuraa akuutteja vieroitusoireita. Antagonistien käyttöä tällaisilla potilaille on mahdollisuuksien mukaan vältettävä ja säästettävä vakavien hengityslamatapauksien. Annossa on noudatettava suurta varovaisuutta ja antagonistianoksen on oltava pieni, jos metadonimyrkytystä epäillään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Morfiininkaltaiset kipulääkkeet, ATC-koodi: N07BC02

Metadoni on narkoottinen kipulääke, joka kuuluu samaan ryhmään morfiinin kanssa. Aineella on agonistivaikutusta aivojen, luuytimen ja hermoston opioidireseptoreihin, ja se kiinnittyy hyvin μ -reseptoreihin sekä jonkin verran σ - ja κ -reseptoreihin. Metadoni vaikuttaa morfiinin tavoin, mutta sen

sedatiivinen vaikutus on vähäisempää. Metadonin käyttö voi vähentää tai poistaa muiden opioidien vaikutusta. Kun metadonia annetaan suun kautta annosta varovasti titratena, se ei aiheuta varsinaista euforiaa, vaan ”normaalin” oltilan 24–32 tunnin ajaksi. Tämän jälkeen ilmenee voimistuvia vieroitusoireita, ellei uutta annosta anneta.

5.2 Farmakokineetikka

Imeytyminen: Metadoni imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen, mutta läpikäy huomattavan ensikierron metabolan. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5–7 päivässä.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on 5 l/kg. Sitoutuminen proteiineihin: n. 90 % (inaktiivisen S-enantiomeerin sitoutuminen proteiineihin on suurempaa), mutta yksilölliset vaihtelut ovat suuria. Metadoni sitoutuu pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, mutta myös albumiiniin ja muihin plasman ja kudosten proteiineihin. Plasma: suhteellinen osuus kokoveressä on noin 1:3. Metadoni jakautuu kudoksiin ja sen pitoisuudet maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa ovat suuremmat kuin veressä.

Metabolia: Katalyyttinä toimii ensisijaisesti CYP3A4, mutta osaksi myös CYP2D6 ja CYP2B6, joskin vähäisemmässä määrin. Metadoni metaboloituu pääasiassa N-demetylaation kautta, jonka seurauksena syntyvät tärkeimmät metabolitit: 2-etyldiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyyli-pyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyyli-1-pyrrolidiini (EMDP), jotka molemmat ovat inaktiivisia. Hydroksylaatiota metanoliksi ja sen jälkeistä N-demetylaatiota normetadoliksi esiintyy myös jossain määrin. Muitakin metabolisia reaktioita esiintyy, ja ainakin kahdeksan muuta metabolittia tunnetaan.

Eliminaatio: Eliminaation puolintumisaika: kerta-annoksen jälkeen 10–25 tuntia. Toistuvien annosten jälkeen: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 % annoksesta eliminoituu virtsaan 96 tunnin kuluessa (noin 33 % muuttumattomana, noin 43 % EDDP:nä ja noin 5–10 % EMPD:nä). EDDP:n ja muuttumattoman metadonin välinen suhde virtsassa on yleensä paljon korkeampi metadonihoidtoa saavilla potilailla kuin tavanomaisissa ylänostustapauksissa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan on pH-riippuvaista ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoituu ulosteisiin, mutta tämä prosentiosuus on tavallisesti pienempi suuremmilla annoksilla. Noin 75 % kokonaiseleminaatista tapahtuu konjugoitumattomassa muodossa.

Erityiset potilasryhmät

Farmakokineetikassa 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

Suurina annoksina metadoni on aiheuttanut syntymävaurioita murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä, joista eniten raportoitiin eksenkefaliaa 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 käyttökseen ja aivojen painon laskua. Sormien/varpaiden, rintakästan ja kallon luutumisen heikkenemistä havaittiin hiirillä samoin kuin sikiöiden määrän pienentymistä kussakin pentueessa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys
Talkki
Povidoni K25
Koloidinen, vedetön pidioksiidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koot

Lapsiturvallinen HDPE-purkki, jossa HDPE-korkki: 25, 100, 200 tablettia.

PVC-PVDC/ALU-läppäpainopakkaus: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31076

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.2.2019