

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metadon Abcur 5 mg tabletit

Metadon Abcur 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg: 1 tabletti sisältää 5 mg metadonihydrokloridia.

10 mg: 1 tabletti sisältää 10 mg metadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

5 mg: 1 tabletti sisältää 79 mg laktoosimonohydraattia.

10 mg: 1 tabletti sisältää 158 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit

5 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on koverrus ja jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M5, tabletin koko 7 x 2,5 mm.

10 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä M10, tabletin koko 9 x 3,1 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvaisten 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

Annostus

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:

Annetaan 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.

Tiheämpi annostelu voi olla tarpeen metadonihoidon aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä yliannostusta metadonin pitkää eliminaation puoliintumisaikasta johtuen.

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

Annostus opioideja aiemmin käyttäneille:

Aloitusannos: 5–20 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos titrataan hitaasti 5 mg kerrallaan enimmäisannokseen 100 mg/vrk. Tarvittaessa 5 mg:n tai 10 mg:n tabletit voidaan korvata Metadon Abcur 20 mg:n tai 40 mg:n tableteilla 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.

Tiheämpi annostelu voi olla tarpeen metadonihoidon aloitettaessa, jotta riittävä analgeettinen vaikutus säilyy. Tämä on tehtävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen hoidon tehoa arvioiden ja välttämällä yliannostusta metadonin pitkää eliminaation puoliintumisaikasta johtuen.

Iäkkäät

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille ja hoito on aloitettava pienemmillä annoksilla.

Pediatriset potilaat

Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3).

Muut sairaudet

Metadonin aloitusannos on pienempi potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, mykxedeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus, tai eturauhasen liikakasvu.

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos Metadon Abcur -valmistetta käytetään potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosipotilaille 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 10–50 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

Opioidiriippuvuuden ylläpito:

Tavanomainen aloitusannos on 10–30 mg. Potilaille, joilla on korkea opioiditoleranssi, aloitusannos on 25–40 mg. Annosta nostetaan 10 mg kerrallaan kolmen viikon aikana, tavallisesti 70–80 mg:aan. Suositellun neljä 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 seerumipitoisuuksien 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 tiheämpään annosteluun liittyy kumuloitumisen ja yliannostuksen 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 yliannostus tai muu vakava tai epämiellyttävä reaktio huomataan.

Joillekin potilaille 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 kielenalaiseen buprenorfiinihoitoon (erityisesti yhdessä naloksonin kanssa), metadoniannosta on pienennettävä aluksi 30 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

Iäkkäät

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Metadonia ei saa antaa lapsille (ks. kohta 4.3).

Muut sairaudet

Metadonin aloitusannos on pienempi potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, 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. Maksakirroosipotilailta 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 10–50 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.

Antotapa

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

Katso lisätietoja metadonihoidosta koskevista kansallisista ohjeista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hengityslama.

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 elektrolyyttipoiikkeamia (hypokaleemia tai hypomagneemia).

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.

Riippuvuus/väärinkäyttö

Potilaiden huolellinen seuranta on suositeltavaa etenkin opioidiylläpitohoitoa aloitettaessa ja hoidon alkuvaiheessa, koska potilaille voi kehittyä lääkeriippuvuuden ja/tai väärinkäytön merkkejä. Säännöllisiä seurantakäyntejä on harkittava hoidon alkuvaiheessa hyvän hoitomyöntyvyyden varmistamiseksi ja mahdollisen lääkeriippuvuuden/väärinkäytön arvioimiseksi riskipotilailla.

Metadonin käytön erityisvarotoimet ovat samat kuin opioideilla yleensäkin.

Akuutti astmakohtaus, vaikea-asteinen keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, alentunut hengitysfunktio, hypoksia tai hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita; jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

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 -valmistettä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

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-/antagonistiyhdistelmillä 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). Metadonihoito 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 (opioidit metaboloituvat 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 kallovamman 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.

lääkällä 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 glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat

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

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

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

Entsyymin-induktion seuraukset korostuvat, jos induktori annetaan metadonihoidon jo alettua. 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: Metadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n eston vaikutuksesta metadonin puhdistuma pienenee. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien anto (esim. kannabinoideit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetiidiini, nefatsodoni ja telitromysiini) saattaa johtaa metadonin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Yhteiskäytössä fluvoksamiinin kanssa on osoitettu 40–100 %

suureneminen metadonin seerumipitoisuuksien ja annoksen välisessä suhteessa. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään metadonin ylläpito-hoidossa oleville potilaille, on oltava tietoinen yliannostusriskistä.

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 metadonihoidoa saavat potilaat välttävät ammoniumkloridia sisältäviä tuotteita.

Samanaikainen HIV-infektion hoito: Jotkut proteaasineistäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät pienentävän metadonin pitoisuutta seerumissa. Kun ritonaviiria on annettu monoterapiana, metadonin altistuksen (AUC) on osoitettu puolittuvan. Metadonin käytön yhteydessä tsidovudiinin (eräs nukleosidianalogi) pitoisuudet plasmassa kohoavat sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä on havaittavissa selvemmin tsidovudiinin oraalisen käytön kuin laskimonsisäisen käytön jälkeen. Tämä havainto johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estosta ja täten tsidovudiinin eliminaation vähentymisestä. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti metadonihoidon aikana tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Tsidovudiinin annosta saattaa tämän johdosta olla tarpeen pienentää.

Didanosiini ja stavudiini: Metadoni hidastaa stavudiinin ja didanosiinien imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiinien biologisen hyötyosuuden pienenemiseen.

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

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 kehittyy vähitellen toleranssi, ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annoslisäykset on siksi tehtävä varoen ja annosta lisättävä asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

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 difenoksyylaatin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vaikeaan ummetukseen ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidianalgeettien ja antimuskariinisten aineiden yhteiskäytöstä voi olla seurauksena vaikea ummetus tai suolilama, etenkin pitkäaikaisessa käytössä.

QT-ajan pidentyminen: Metadonia ei saa antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka mahdollisesti pidentävät QT-aikaa. Tällaisia ovat rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainiidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fenotiatsiini), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertraliini) 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 koetuloksia pätemättömiksi. Teknetium[^{99m}Tc]-disofeniinin kulkeutuminen ohutsuoleen saattaa estyä ja plasman amylaasin ja lipaasin aktiivisuudet saattavat lisääntyä, koska opioidianalgeetit voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja siten kohottaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantamista ja muistuttavat sapenjohtimen tukkeumaa. Tämä saattaa vaikuttaa em. entsyymien diagnostiseen määrittämisen jopa 24 tunnin ajan lääkkeen antamisesta. Aivoselkäydinnesteen (CSF) paine saattaa kohota, mikä johtuu hengityslaman indusoimasta hiilidioksidin retentiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus: Rajalliset tiedot metadonin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen. Vieroitusoireita/hengityslamaa saattaa esiintyä vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet jatkuvaa metadonihoitoa 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 sydämensykeä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (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.

Hedelmällisyys: Eläinkokeissa metadoni aiheutti naarasrotilla ovulaation estymisen ja vähensi annosriippuvaisesti uroshamstereiden seksuaalista aktiivisuutta. Pitkäaikaisesti metadonia käyttävillä miehillä on raportoitu impotenssia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 metadonihoitoa 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos					Palautuvaa trombositopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioideja saaneilla potilailla.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		nesteretentio	ruokahaluttomuus		hypokalemia, hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt		euforia, aistiharhat	huonovointisuus (dysforia), kiihtyneisyys, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido		riippuvuus, mielialan vaihtelut
Hermosto		sedaatio	päänsärky, synkopee		
Silmät		näön hämärtyminen, mustuaisten supistuminen			
Kuulo ja tasapainoelin		huimaus			
Sydän				bradykardia, sydämentykytyys. Metadonihoidon yhteydessä on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes), erityisesti suurilla annoksilla.	sydämenpysähdys, kammioarytmia, kammiovärinä, kammiotakykardia
Verisuonisto			kasvojen punoitus,		posturaalinen hypotensio

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			keuhkopöhö, hengityslama		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu	ummetus	suun kuivuus, kielitulehdus		
Maksa ja sappi			sappiteiden toimintahäiriö		
Iho ja ihonalainen kudokset		ohimenevä ihottuma, hikoilu	kutina, nokkosihottuma, muu ihottuma ja hyvin harvoissa tapauksissa verta vuotava nokkosihottuma		
Munuaiset ja virtsatie			virtsaerittämisen ja antidiureettinen vaikutus		
Sukupuolielimet ja rinnat			heikentynyt potenssi ja amenorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus	alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus		äkillinen kuolema
Tutkimukset		painonnousu			

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: Vakavalle metadoniyliannostukselle ovat tyypillisiä hengityslama, äärimmäinen uneliaisuus joka johtaa stuporiin tai koomaan, äärimmilleen supistuneet pupillit, lihasvelttous, 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 antagonisteilla 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 vakaviin hengityslamatapauksiin. 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 titraten, se ei aiheuta varsinaista euforiaa, vaan ”normaalin” olotilan 24–32 tunnin ajaksi. Tämän jälkeen ilmenee voimistuvia vieroitusoireita, ellei uutta annosta anneta.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on 5 l/kg. Sitoutuminen proteiineihin: jopa 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. Plasman ja kokoveren pitoisuuden välinen suhde on noin 1:3. Metadoni jakautuu kudoksiin ja sen pitoisuudet maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa ovat suuremmat kuin veressä.

Biotransformaatio: Katalyyttinä toimii ensisijaisesti CYP3A4, mutta osaksi myös CYP2D6 ja CYP2B6, joskin vähäisemmässä määrin. Metadoni metaboloituu pääasiassa N-demetylaation kautta, jonka seurauksena syntyvät tärkeimmät metaboliitit: 2-etyliidiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (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 metaboliittia tunnetaan.

Eliminaatio: Eliminaation puoliintumisaika: kerta-annoksen jälkeen 10–25 tuntia. Toistuvien annosten jälkeen: 13–55 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 2 ml/min/kg. Noin 20–60 % annoksesta eliminoiduu 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 yliannostustapauksissa. Muuttumattoman metadonin eliminaatio virtsaan on pH-riippuvaista ja lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä. Noin 30 % annoksesta eliminoiduu ulosteisiin, mutta tämä prosenttiosuus on tavallisesti pienempi suuremmilla annoksilla. Noin 75 % kokonaiseliminaatiosta tapahtuu konjugoitumattomassa muodossa.

Eriyiset potilasryhmät

Farmakokinetiikassa 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 ekseenkefaliaa ja keskushermostovaurioita. Servikaalisen alueen selkärankahalkioita havaittiin toisinaan hiirillä. Neuraaliputken sulkeutumattomuutta havaittiin kananpojan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin poikasluvun vähentymistä ja poikasten kuolleisuuden kasvua, kasvun taantumista sekä neurologisia vaikutuksia käytökseen ja aivojen painon laskua. Sormien/varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä havaittiin hiirillä samoin kuin sikiöiden määrän pienentymistä kussakin pentueessa. Geenitoksisuutta selvittäneiden tutkimusten tulokset eivät olleet vakuuttavia; geenitoksisuutta ei todettu tai niissä nähtiin heikko positiivinen vaikutus. Karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla ei ole havaittu karsinogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Talkki
Povidoni (PVP K-25)
Kolloidinen, vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 mg: 5 vuotta
10 mg: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen HDPE-korkki: 25, 100, 200 tablettia.
PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB

Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 34849
10 mg: 34850

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5 mg: 23.11.2018
10 mg: 23.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2019