

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metadon DAK, 20 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg metadoonvesinikkloriidi.

INN. *Metadonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Valge poolitusjoonega tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Opioidsõltuvuse asendus- ja võõrutusravi sobiva meditsiinilise jälgimise süsteemi, sotsiaalse ja psühholoogilise abi raames. Tugev valu.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Tugev valu.* Täiskasvanutele: esialgne annus 5...10 mg iga 4...8 tunni järel; mõnepäevase ravi järel võib annust suurendada kuni 40 mg-ni iga 6...8 tunni järel vastavalt individuaalsele vajadusele.

Lastele: Antud ravimvorm ei sobi lastele

*Opioidsõltuvuse ravi:* Annustamine on individuaalne. Alustatakse annustega 10...20 mg ööpäevas, annust suurendatakse 10...20 mg kaupa ööpäevas, jälgides, et patsiendil puuduvad ärajätu- ja mürgistusnähud. Tavaline annus on 40...60 mg ööpäevas. Annus võib ulatuda kuni 180 mg ööpäevas.

#### Maksapuudulikkusega patsiendid

Metadooni annust ei ole vaja muuta stabiilse kroonilise maksahaiguse puhul.

#### Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleks metadooni annustamise intervalle pikendada. Kerge neerupuudulikkusega patsiendid (GFR >50 ml/min) peaksid saama metadooni iga 6 tunni järel; mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (GFR 10...50 ml/min) peaksid saama metadooni iga 8 tunni järel ja raske neerupuudulikkusega patsiendid peaksid saama metadooni iga 8...12 tunni järel.

#### Eakad

Eakatel patsientidel tuleb kasutada väikseimat võimalikku metadooni annust.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rahutusseisundid alkoholi või uinutite kuritarvitamise tagajärjel.

Metadooni ei tohi kasutada samaaegselt ega enne 14 ööpäeva möödumist ravist monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.

Metadooni ei ole soovitatav kasutada astmahoo ajal.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Metadoon on tsentraalne hingamise depressant, mida tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel kellel esineb obstruktiivne kopsuhaigus, *cor pulmonale*, hingamise pärssumine, hüpoksia või hüperkaptia.

Metadooni tuleks ettevaatusega kasutada ka patsientidel kes saavad samaaegselt mõnda teist kesknärvisüsteemi depressanti ja neil tuleks metadooni annust vähendada (vt lõik 4.5).

Ettevaatusega kasutada patsientidel kellel esineb:

- intrakraniaalse rõhu tõus, peatrauma;
- „äge kõht“, kuna metadoon tõstab toonust kõhus ja kaksteistsõrmiksooles, aeglustab mao tühjenemist ja võib seetõttu patsiendi seisundit halvendada;
- hüpotüroidism. Metadooni toimel tõuseb seerumis kilpnäärme hormooni siduva globuliini, triiodotüroniini ja türoksiini tase. Nende taset tuleb jälgida.);
- Addison`i tõbi. Opioidid inhibeerivad AKTH vabanemist;
- prostata hüpertroofia, ureetra striktuur.

Sage annustamine viib ravimi kuhjumiseni organismis. Metadoon võib põhjustada ravimsõltuvust.

Ravi lõpetamisel on kirjeldatud võõrutusnähte. Metadoonravi lõpetamine patsientidel, kellel on tekkinud füüsiline sõltuvus, peab toimuma järk-järgult.

Metadoonravi ajal on teatatud ka QT intervalli pikenemisest ja *torsade de pointes`i* esinemisest, eriti metadooni väga suurte annuste puhul (>200 mg/ööpäevas). Seetõttu tuleks metadooni kasutada ettevaatusega ka patsientidel, kellel esineb teadaolevalt QT intervalli pikenemine, progresseeruv südamehaigus ning kasutamisel koos ravimitega, mis võivad pikendada QT intervalli.

Nagu kõik opiaadid võib ka metadoon põhjustada häiriva kõhukinnisuse, mis on eriti ohtlik tõsise maksapuudulikkusega patsientidel. Seetõttu on soovitatav juba varakult kasutusele võtta kõhukinnisust vältida aitavad meetmed.

Metadooni tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi sedad ravimit kasutada.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metadooni kliirens väheneb manustamisel koos CYP3A4 inhibeerivate ravimitega, nt mõned HIV-viiruse vastased ained, makroliidantibootikumid, tsimetidiin ja asoolid. Metadooni ainevahetus toimub CYP3A4 isoensüümi vahendusel.

Metadooni manustamisel koos ravimitega, mis mõjutavad südame juhteteid või mis põhjustavad elektrolüütide tasakaaluhäireid, võib suureneda südame funktsioonihäirete tekkerisk..

Ravimit ei tohi kasutada samaaegselt tritsükliliste antidepressantidega, alkoholiga ega uinutitega.

Mitte kasutada samaaegselt ega enne 14 ööpäeva möödumist ravist monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.

Koosmanustamine fenobarbitaali, fenütoiini või rifampitsiiniga võib põhjustada metadooni ärajäämanähtude tekkimist.

Metadoon ilmselt vähendab zidovudiini glükuroniseerimist maksas, mille tõttu tõuseb zidovudiini kontsentratsioon plasmas ja on oht mürgistuseks (letargia, väsimus, aneemia).

Antikonvulsandid (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) on CYP3A4 indutseerijad, need kiirendavad metadooni ainevahetust. Vajalikuk võivad osutada metadooni suuremad annused.

Kõrges annuses diasepaam võib metadooni toimet tugevdada ja unisust põhjustada.

Naistepuna indutseerib samuti CYP3A4 ja vähendab seega metadooni taset organismis. Tõuseb risk ärajäämanähtude tekkeks.

H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorite või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (fluoksetiin, fluvoksamiin) üheaegsel manustamisel on suurem oht metadooni kõrvaltoimete tekkeks.

Naloksooni/naltreksooni manustamine metadoonsõltuvusega patsientidele võib põhjustada ärajäämanähtude vallandumise.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravimit ei soovitata kasutada raseduse või sünnituse ajal, kuna see võib põhjustada vastsündinul hingamisdepressiooni, madalat sünnikaalu, ikterust, trombotsütoosi ja võõrutusnähte. Ravim eritub rinnapiima, mistõttu rinnaga toitmise ajal tuleb kasutamisest loobuda.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metadon DAK omab tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Väga sage (>1/10); Sage (>1/100 kuni <1/10; Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100); Harv (>1/10 000 kuni <1/1000); Väga harv (<1/10 000).

Metadon võib põhjustada morfiinile sarnaseid kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad (20% patsientidest) kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, unisus, segasusseisund ja kõhukinnisus. Tavaliselt areneb pikaajalisel kasutamisel nende kõrvaltoimete suhtes (välja arvatud kõhukinnisus) välja tolerantsus.

##### Närvisüsteemi häired

Sage: peapööritus, uimasus, sedatsioon.  
Aeg-ajalt: eufooria, düsfooria, nõrkus, peavalu, unetus, erutus, orientatsioonikaotus, nägemishäired.  
Harv: segasus ja hallutsinatsioonid.

##### Südame häired

Aeg-ajalt: kroonilisel kasutamisel bradükardia ja hüpotensioon.  
Harv: QT intervalli pikenemine ja *torsade de pointes*.

##### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: hingamisdepressioon, kopsuturse.

##### Seedetrakti häired

Väga sage: aeglustunud mao tühjenemine.  
Sage: iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus.

##### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Oddi sfinkteri spasm, mille tõttu tõuseb rõhk sapiteedes. Sapikoolikuga patsientidel võib esineda valu ägenemine.

##### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: õhetamine, higistamine, kihelus.

##### Neerude ja kuseteede häired

Sage: uriinipeetus.

##### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: seksuaalhäired, kaasa arvatud impotentsus, enneaegne ja/või hilinenud ejakulatsioon, ejakulatsiooni puudumine.

##### Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Aeg-ajalt: kiire või äkiline metadoni kasutamise lõpetamine võib viia ärajätu sündroomini: unetus, üldine valu, vesine nina, aevastamine, pisatav voolamine, isu kaotus ja kõhulahtisus. Ärajätu nähud avalduvad enamasti 24...48 tundi peale ravimi ära jätmist.

Pikaaegne kasutamine võib põhjustada ülemäärast higistamist ja seerumi prolaktiinisalduse suurenemise. Metadon võib suurendada intrakraniaalset rõhku, eriti olukorras kui see on juba eelnevalt kõrgeks tõusnud.

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid on mioos, letargia, kooma ja hingamisdepressioon. Tõsise mürgistuse puhul võib esineda apnoe, hüpotensioon, bradükardia, kopsuturse, krampid, arütmiaid ja surm.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Manustada aktiveeritud sütt ja kaaluda maoloputuse tegemist.

Antidoodina tuleb kasutada naloksooni: 0,4...2,0 mg intravenoosselt ja vajadusel korrata kuni mürgistuse sümptomid kaovad. Patsiendid peavad jälgimise all olema vähemalt 48 tundi

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: difenüülpropüülamiini derivaadid, ATC-kood: N07BC02

Metadooni analgeetiline toime on tingitud osaliselt valu tajumise muutusest kui ka valuläve kõrgenemisest. Metadoon on sünteetiline opioidagonist. Metadoonil on kõrge affiinsus  $\mu$  (müü)-retseptoritesse, vähemal määral  $\delta$  (delta)- ja  $\kappa$  (kapa)-retseptoritesse.

Toime kesknärvisüsteemile vastavalt erinevate retseptorite haaratusele on järgmine:

$\mu$  (müü)-retseptorid: supraspinaalne analgeesia, hingamiskeskuse pärssimine, eufooria, psüühiline ravimsõltuvus.

$\kappa$  (kapa)-retseptorid: spinaalne analgeesia, pupilli ahenemine, sedatsioon.

$\sigma$  (sigma)-retseptorid: düsfooria, hallutsinatsioonid.

Peale selle võib metadoon põhjustada kõrvaltoimena iiveldust (seoses dopamiini-retseptorite stimulatsiooniga nn *trigger*-tsoonis). Metadoon suurendab antidiureetilise hormooni (ADH) ja histamiini vabanemist. Võib põhjustada ka kõhukinnisust.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Metadoon imendub kiiresti. Suukaudsel manustamisel on biosaadavus 85%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2...4 tunni möödudes. Peale suukaudset manustamist saabub toime umbes 30...60 minuti pärast ja kestab umbes 4 tundi. Korduval annustamisel kuhjub metadoon organismis ja toime pikeneb.

#### Jaotumine

Metadoon seostub suures osas vereplasma valkudega (71...88%), jaotusruumala on umbes 4 ml/kg ja suhteline poolväärtusaeg on 22 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerub suuresti (15...60 tundi).. Metadoon jaotub madalas kontsentratsioonis verre ja ajju, suuremas kontsentratsioonis neerudesse, põrna, maksa ja kopsudesse. Metadoon läbib platsentat. Kontsentratsioon amnionivedelikus on sarnane kontsentratsioonile ema plasmas.

#### Biotransformatsioon

Metadoon metaboliseerub kaheks peamiseks inaktiivseks metaboliidiks: 2-etülideen-1,5-dimetüül-3,3-difenüülpirrolidiin ja 2-etüül-3,3-difenüül-5-metüülpirrolidiin, metaboliseerumine toimub maksas.

#### Eritumine

Metaboliidid erituvad väljaheite ja uriiniga koos muutumatu metadooniga. Metadooni uriini kaudu eritumine on pH-st sõltuv, mida madalam on pH seda suurem on kliirens.

### 5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Metadoon ei avaldanud teratogeenset toimet testides, mis viidi läbi tiinete rottide ja jänestega. Suurtes annustes põhjustas metadoon sünnidefekte merisigadel, hamstritel ja hiirtel. Eksentsefaalia ja kesknärvisüsteemi defektid olid kõige sagedasemateks kaasasündinud anomaaliateks.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

## **6.1 Abiainete loetelu**

Magneesiumstearaat,  
želatiin,  
talk,  
laktoos,  
kartulitärklis.

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

20 mg tabletid, 25 tabletti pruunis klaaspudelil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Takeda Pharma AS  
Jaama 55B, 63308 Põlva  
Eesti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

275299

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.08.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013