

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methadone Hydrochloride Molteni, 5 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 5 mg metadonu chlorowodorku (*Methadoni hydrochloridum*).

Każda butelka o pojemności 20 ml zawiera 100 mg metadonu chlorowodorku.

Każda butelka o pojemności 1000 ml zawiera 5000 mg metadonu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml syropu zawiera 400 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Klarowny płyn o smaku cytrynowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego.
- Leczenie substytucyjne uzależnień od heroiny i morfiny (w ramach specjalnych programów leczenia substytucyjnego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Uzależnienie

Dawka początkowa 15 do 20 mg chlorowodorku metadonu zazwyczaj wystarcza do zniesienia objawów abstynencyjnych.

W przypadku pacjentów uzależnionych od dużych dawek narkotyków, konieczne mogą okazać się większe dawki.

W leczeniu uzależnień od heroiny i morfiny, dawkowanie należy skorelować z programem detoksykacji, oraz dostosować do stopnia uzależnienia pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorowodorek metadonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Organiczne choroby serca. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek. Niewyrównana cukrzyca. Porfiria. Okres karmienia piersią. Niedociśnienie tętnicze. Uszkodzenie OUN i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Nasilone napady astmy oskrzelowej. Niewydolność oddechowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Serce płucne. Oligemia.

Metadon nie jest wskazany do znieczulenia w położnictwie. Ze względu na długi okres półtrwania może powodować hamowanie czynności ośrodkowego układu oddechowego u noworodka.

Nie zaleca się stosowania metadonu jako środka przeciwbólowego u dzieci, ponieważ dotychczasowe badania kliniczne nie są wystarczające do ustalenia właściwego sposobu dawkowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci specjalnego ryzyka

Pacjentom w podeszłym wieku i osłabionym, osobom z niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona, rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem cewki moczowej, ciężkim zaparciem, metadon należy podawać ostrożnie i w zmniejszonych dawkach początkowych.

Uzależnienie

Metadon może spowodować uzależnienie podobne do uzależnienia od morfiny.

W następstwie powtarzanego podawania może wystąpić uzależnienie psychiczne, uzależnienie fizyczne i tolerancja, dlatego metadon należy przepisywać i podawać z taką samą ostrożnością, jak morfinę.

Oddziaływanie ze środkami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Metadon należy podawać ze szczególną ostrożnością i w zmniejszonych dawkach pacjentom, którzy otrzymują jednocześnie inne opioidowe środki przeciwbólowe, anestetyki do znieczulenia ogólnego, fenotiazynę, inne nasenne środki uspokajające, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inne leki hamujące czynność OUN a także alkohol.

Mogą wystąpić: depresja, głęboka sedacja lub śpiączka.

Lęk

Metadon nie ma działania przeciwlękowego, dlatego objawów lęku, które wystąpią w trakcie kuracji nie wolno leczyć zwiększając dawkę metadonu.

Zmiany patologiczne w obrębie OUN i podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Hamujący wpływ metadonu na oddychanie i zdolność podwyższania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego mogą się znacznie zwiększyć w przypadku istniejącego podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego; ponadto opioidy wywołują niepożądane działania, które mogą maskować objawy neurologiczne u pacjentów ze zmianami patologicznymi w obrębie OUN (patrz punkt 4.3).

Astma i inne choroby układu oddechowego

U pacjentów z ostrymi napadami astmy, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub z sercem płucnym i u osób ze znacznie zmniejszoną rezerwą oddechową poprzedzoną wcześniej zaistniałą depresją oddechową, niedotlenieniem narządów i tkanek lub hiperkapnią, nawet zwykle stosowane terapeutyczne dawki narkotyków mogą zmniejszyć przepływ oddechowy i zwiększyć opór dróg oddechowych aż do zatrzymania oddechu (patrz punkt 4.3).

Ostre objawy brzuszne

Użycie metadonu lub innych opioidów może zaburzać diagnozę lub postępowanie kliniczne u pacjentów z ostrymi objawami brzuszными.

Działanie hipotensyjne

Podawanie metadonu może powodować poważne obniżenie ciśnienia krwi u osób z oligemią lub w przypadku równoczesnego stosowania takich produktów leczniczych jak fenotiazyna lub niektóre anestetyki.

Stosowanie u pacjentów leczonych ambulatoryjnie

U pacjentów leczonych ambulatoryjnie metadon może wywołać niedociśnienie ortostatyczne.

Stosowanie antagonistów opioidowych

U pacjentów z fizycznym uzależnieniem od narkotyku, podanie zwykłej dawki antagonisty opioidowego może wywołać ostry zespół odstawienny. Nasilenie tego zespołu będzie zależało od stopnia uzależnienia fizycznego i od dawki podanego antagonisty. W takim przypadku należy, o ile to możliwe, unikać użycia antagonisty opioidowego.

Kiedy musi on zostać użyty do leczenia ciężkiej depresji oddechowej u pacjenta uzależnionego fizycznie, antagonistę należy podawać z wyjątkową ostrożnością i stopniowo, w dawkach mniejszych niż zwykle stosowane.

Odstęp QT

U pacjentów leczonych metadonem obserwowano przypadki wydłużonego QT i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, zwłaszcza przy stosowaniu wysokich dawek (> 100 mg/dobę). Produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów:

- z zaburzeniami przewodzenia w wywiadzie;
- z zaawansowaną chorobą serca, w tym chorobą niedokrwinną;
- z chorobą wątroby;
- z historią nagłych zgonów w rodzinie;
- z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia);
- leczonych jednocześnie lekami wydłużającymi odstępn QT;
- leczonych jednocześnie lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe;

- leczonych jednocześnie lekami, które hamują aktywność cytochromu P450 CYP3A4.

U takich pacjentów zaleca się badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia metadonem i następnie po osiągnięciu dawki podtrzymującej.

Monitorowanie zapisu EKG zaleca się u wszystkich pacjentów, u których zwiększa się dawkę powyżej 100 mg/dobę i przez 7 dni po dostosowaniu dawki.

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu, mniej niż 100 mg na 100 ml.

Produkt leczniczy Methadone Hydrochloride Molteni ma postać syropu i może być podawany wyłącznie doustnie, w żadnym wypadku nie należy stosować go pozajelitowo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Inhibitory glikoprotein P

Metadon jest substratem glikoproteiny P, dlatego wszystkie leki hamujące glikoproteinę P (np. chinidyna, werapamil) mogą powodować zwiększenie stężenia metadonu w surowicy.

Induktory izoenzymu CYP3A4

Metadon jest metabolizowany przez izoenzym cytochromu CYP3A4.

Substancje zwiększające aktywność izoenzymu CYP3A4 (np. barbiturany, karbamazepina, fenytoina, newirapina, ryfampicyna) mogą przyspieszać metabolizm wątrobowy metadonu.

Skutki kliniczne interakcji mogą być silniejsze, jeśli najpierw rozpoczęto podawanie metadonu, a następnie wprowadzono jeden z leków indukujących izoenzym.

Ponieważ opisywano występowanie zespołu abstynencyjnego wywołanego przez tę interakcję, konieczne może być niekiedy zwiększenie dawki metadonu.

Jeśli podawanie leków indukujących izoenzym CYP3A4 zostanie przerwane, należy jednocześnie odpowiednio zmniejszyć dawkę metadonu.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4

Kannabinoidy, klarytromycyna, delawirdyna, erytromycyna, flukonazol, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon i sok grejpfrutowy – mogą powodować zwiększenie stężenia metadonu.

Didanozyna i stawudyna

Metadon obniża dostępność biologiczną didanozyny i stawudyny, zmniejsza pole pod krzywą ich stężeń w osoczu (AUC, *area under the curve*) i maksymalne stężenia w osoczu. Może również spowalniać wchłanianie i zwiększać efekt pierwszego przejścia przez wątrobę tych leków.

Zydowudyna

Metadon zwiększa osoczowe stężenie postaci doustnych i dożylnych zydowudyny. Zwiększenie wartości AUC jest wyraźniejsze dla postaci doustnych niż dożylnych.

Działanie to jest wywołane hamowaniem procesu glukuronidacji i zmniejszeniem wydzielania zydowudyny w nerkach.

Podczas terapii metadonem należy monitorować pacjentów ze względu na możliwą toksyczność zydowudyny; może być konieczne zmniejszenie dawki zydowudyny.

Jednoczesne stosowanie metadonu i zydowudyny może wywoływać objawy opioidowego zespołu odstawiennego – bóle głowy, bóle mięśni, znużenie, drażliwość.

Leki przeciwretrowirusowe – inhibitory proteazy

Leki przeciwretrowirusowe mogą spowalniać metabolizm metadonu na kilku etapach.

Najsilniejsze interakcje występują w przypadku rytonawiru, natomiast interakcje metadonu i abakawiru są na ogół niewielkie i nie wymagają zmian dawkowania.

Efawirenz

Efawirenz zwiększa metabolizm metadonu, modyfikując aktywność enzymatyczną układu cytochromu P450 3A4.

Po trzytygodniowym podawaniu efawirenz u obserwowano zmniejszenie maksymalnego osoczowego stężenia i wartości AUC metadonu o, odpowiednio, 48% i 57%.

Zgłaszano występowanie zespołu odstawiennego u leczonych metadonem pacjentów, którym podawano efawirenz.

Zespół występował zwykle po 2 tygodniach stosowania efawirenz i utrzymywał się przez okres do 28 dni. Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenz konieczne może okazać się dostosowanie dawki.

Środki zmniejszające pH moczu

Pod względem budowy chemicznej metadon należy do słabych zasad.

Ponieważ środki zmniejszające pH moczu (np. chlorek amonu) mogą nasilać wydalanie metadonu z moczem, w przypadku terapii skojarzonej wskazane jest zwiększenie dawki metadonu.

Interakcje farmakodynamiczne:

Leki o działaniu antagonistycznym w stosunku do opioidów (nalokson, naltrekson) znoszą działanie metadonu i mogą wywoływać zespół odstawienny.

Leki o mieszanym działaniu agonistyczno-antagonistycznym (butorfanol, nalbufina, pentazocyna) mogą częściowo znosić działanie metadonu – działanie przeciwbólowe, hamowanie czynności ośrodka oddechowego i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego.

Jednoczesne stosowanie metadonu i leków tej grupy może również potęgować działanie na OUN i układ oddechowy oraz nasilać działanie hipotensyjne.

Działanie addytywne lub antagonistyczne zależy od dawkowania i jest najczęściej obserwowane w przypadku małych lub umiarkowanych dawek metadonu.

U osób długotrwale otrzymujących leki tej grupy może wystąpić zespół odstawienny.

Ponieważ leki o działaniu hamującym czynność OUN mogą potęgować depresję ośrodka oddechowego, podczas stosowania w terapii skojarzonej z metadonem konieczne może być zmniejszenie dawki jednego lub obu leków.

Jednoczesne stosowanie metadonu i difenoksylation lub loperamidu – leków o działaniu przeciwbiegunkowym – może powodować silne zaparcia i jednocześnie potęgować hamujący wpływ na OUN.

Jednoczesne stosowanie metadonu i leków o działaniu przeciwmuskarynowym może wywoływać silne zaparcia, lub nawet niedrożność porażenną jelit, zwłaszcza jeśli leczenie jest prowadzone przez dłuższy okres.

Oktreotyd może zmniejszać działanie przeciwbólowe metadonu i morfiny.

Alkohol: może wywoływać ciężką depresję oddechową i niedociśnienie tętnicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu Methadone Hydrochloride Molteni syrop 5 mg/ml nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania metadonu. Podawanie metadonu w okresie ciąży może spowodować śmierć płodu, niską masę urodzeniową, niewydolność oddechową, zespół odstawienny i zaburzenia rozwojowe u dziecka.

Metadon przenika do mleka. Jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią, ponieważ może spowodować uzależnienie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Methadone Hydrochloride Molteni wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Może zmieniać umysłową i (lub) fizyczną sprawność konieczną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn.

Należy o tym poinformować pacjentów.

4.8 Działania niepożądane

Najbardziej istotne działania niepożądane metadonu to: depresja oddechowa, zapaść krążeniowa, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie serca.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi reakcjami są uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, sedacja, nudności, wymioty, pocenie się i niedociśnienie ortostatyczne.

Niektóre z tych działań, występujące częściej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, mogą zostać zmniejszone przez ułożenie pacjenta w pozycji leżącej.

Inne reakcje niepożądane to:

Zaburzenia układu nerwowego: osłabienie, euforia, dysforia, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja, ból głowy.

Zaburzenia oka: zwężenie źrenic, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: depresja oddechowa.

Zaburzenia serca: spadek ciśnienia krwi, tachykardia lub bradykardia, skurcze dodatkowe, krótkotrwała utrata przytomności i zaburzenia rytmu.

Po dużych dawkach mogą wystąpić częstoskurcze typu *torsade de pointes*.

Zaburzenia żołądka i jelit: suchość błony śluzowej jamy ustnej, anoreksja, zaparcie i skurcze dróg żółciowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, pokrzywka, inne reakcje skórne, obrzęk i rzadziej pokrzywka krwotoczna.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu i trudności w oddawaniu moczu, działanie antydiuretyczne, zmniejszenie libido i (lub) impotencja.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Depresja oddechowa (zmniejszona: częstość oddechu i (lub) zmniejszenie pojemności życiowej płuc, oddech typu Cheyne-Stokes'a, sinica), głęboka senność przechodząca w stupor lub śpiączkę, wyraźne zwężenie źrenic, zwiótnienie mięśni szkieletowych, zimna i spocona skóra, czasami bradykardia i niedociśnienie tętnicze.

W ciężkim przypadku przedawkowania mogą wystąpić: zatrzymanie oddechu, zapaść krążenia, nagłe zatrzymanie pracy serca i śmierć.

Leczenie przedawkowania:

Leczenie przedawkowania metadonu ma na celu głównie przeciwdziałanie niewydolności oddechowej.

Należy przywrócić regularną czynność oddechową, udroźniając układ oddechowy, stosując ciągłą, kontrolowaną wentylację oraz podając antidotum.

Jako antidotum stosuje się dożylnie nalokson (0,4 mg), którego podawanie należy powtarzać aż do usunięcia zagrożenia.

Ponieważ metadon wykazuje przedłużone oddziaływanie na czynność oddechową, a czas działania naloksonu jest znacznie krótszy, pacjent musi pozostawać pod stałą kontrolą. Podawanie antidotum należy powtarzać każdorazowo, gdy ponowią się objawy niewydolności oddechowej.

Jeżeli diagnozę postawiono prawidłowo i przedawkowanie metadonu jest jedyną przyczyną niewydolności oddechu, nie zaleca się stosowania innych stymulatorów oddechu.

U pacjentów fizycznie uzależnionych od opioidów, podanie wskazanej powyżej dawki antidotum może wywołać ostre objawy abstynencyjne, których nasilenie związane jest ze stopniem uzależnienia fizycznego. W takim przypadku antidotum należy podawać ostrożnie w zmniejszonych dawkach. Jeśli jest wskazane, należy podać tlen, płyny dożylnie, środki zwiększające ciśnienie krwi i inne środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek stosowany w uzależnieniu od opioidów.

Kod ATC: N07BC02.

Metadon jest opioidowym środkiem przeciwbólowym, agonistą receptora opioidowego, działającym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i na mięśnie gładkie jelit w sposób podobny do morfiny.

Metadon powoduje zespół abstynencyjny podobny jak w przypadku morfiny, różniący się bardziej stopniowanym stadium wstępnym, umiarkowanie dłuższym przebiegiem i mniej uporczywymi objawami.

Podawanie doustne związane jest ze stopniowo narastającym działaniem w okresie wstępnym, niższymi stężeniami maksymalnymi i dłuższym działaniem analgetycznym, w porównaniu z morfiną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metadon szybko wchłaniania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym (w ciągu 30 minut) i osiąga maksymalne stężenie we krwi po 3 - 4 godzinach.

Średnio ok. 85% metadonu obecnego w osoczu krwi krąży w postaci związanej z białkami, natomiast *in vitro* zaobserwowano, że 44% jest związane z albuminami, 17% z gamma-globulinami. Z porównania tych wartości wynika, że pewna frakcja jest także związana z alfa-globulinami i beta-globulinami.

Metadon jest metabolizowany głównie w wątrobie. Metabolity pierwszego przejścia przez wątrobę wydalone są z moczem i żółcią razem z małymi ilościami substancji niezmetabolizowanej.

U pacjentów bez rozwiniętej tolerancji, pozorny średni okres półtrwania metadonu po pojedynczej dawce wynosi około 15 godzin, natomiast w przypadku długotrwałego podawania pozorny okres półtrwania wynosi 22 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD₅₀ racemicznego chlorowodoru metadonu wynosi: 95 mg/kg mc. (*p.o.*) u szczurów; 32 mg/kg mc. (*i.v.*) u myszy; 29 mg/kg mc. (*i.v.*) u psów.

Podawanie chlorowodoru metadonu podczas ciąży może wpływać na rozwój OUN i zaburzać wzrost płodu. Całkowita minimalna dawka podawana *i.p.* pomiędzy 1 i 22 dniem po zapłodnieniu, po której obserwowano działanie toksyczne metadonu na płody szczurów, wynosiła 135 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Glicerol

Sodu benzoesan (E 211)

Kwas cytrynowy jednowodny

Substancja poprawiająca smak i zapach cytrynowa

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności.

3 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu butelki o pojemności 1000 ml: 1 rok.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego zamknięta zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem chroniącym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku (20 ml).

Butelka z PVC, zamknięta zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym z PE wraz z miarką z polistyrenu (1000 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.,
Strada Statale 67, Località Granatieri,
50018 Scandicci (Florencja),
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17512

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.09.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26-04-2016