

He

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

METHADONE HYDROCHLORIDE MOLTENI

1 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Substancje pomocnicze: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

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).

Jako lek drugiego rzutu w zwalczaniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po operacjach chirurgicznych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Syrop wyłącznie do podawania doustnego.

Uzależnienie

Dawka początkowa 15 do 20 mg chlorowodorku metadonu jest zazwyczaj wystarczająca dla 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.

Ból

Zwykle stosowana dawka u osoby dorosłej wynosi 2,5 do 10 mg, powtarzana w razie potrzeby co 3 do 8 godzin.

Dawkowanie metadonu jako leku przeciwbólowego należy regulować w zależności od nasilenia bólu i od reakcji organizmu pacjenta.

4.3.Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na metadon lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Organiczne choroby serca. Poważne zaburzenia czynności wątroby i nerek. Niewyrównana cukrzyca. Porfiria. Okres karmienia piersią. Niedociśnienie. Uszkodzenie OUN i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Nasilone napady astmy oskrzelowej. Niewydolność oddechowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Serce płucne. Oligemia. Stosowanie metadonu jest przeciwwskazane w ciąży, ze względu na możliwe działanie niepożądane na rozwój płodu.

Metadon nie jest wskazany do znieczulenia w położnictwie. Ze względu na długi okres półtrwania może powodować hamowanie czynności ośrodka 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 cierpiącym na niedoczynność tarczycy, chorobę Addisona, przerost prostaty, zwężenie cewki moczowej, ciężkie zaparcia, metadon należy podawać ostrożnie i w zmniejszonych dawkach początkowych.

Uzależnienie

Metadon może spowodować uzależnienie podobne do uzależnienia od morfiny.

W następstwie powtarzanego podawania metadonu może wystąpić uzależnienie psychiczne, uzależnienie fizyczne i tolerancja, dlatego musi on być przepisywany i podawany z taką samą ostrożnością, jak w przypadku morfiny.

Oddziaływanie ze środkami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Metadon musi być podawany 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, także alkohol.

Mogą wystąpić: depresja, głęboka sedacja lub śpiączka.

Lęk

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

Zmiany patologiczne w obrębie OUN i podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Hamujący wpływ metadonu na oddychanie i jego zdolność podwyższania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego mogą zostać znacznie zwiększone w przypadku istniejącego podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego; co więcej narkotyki wywołują niepożądane efekty, 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 zredukować przepływ oddechowy i zwiększyć oporność dróg oddechowych aż do zatrzymania oddechu (patrz punkt 4.3).

Ostre objawy brzuszne

Użycie metadonu lub innych narkotyków 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 narkotycznych antagonistów

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

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

Produkt leczniczy Methadone hydrochloride Molteni zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami - nietolerancją fruktozy, złym wchłanianiem glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy - nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt 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 lekami oraz inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyczne interakcje

Inhibitory P-glikoproteinowe

Metadon jest substratem P-glikoproteinowym, dlatego wszystkie leki hamujące go (np. chinidyna, werapamil) mogą powodować zwiększenie stężenia metadonu w surowicy. Metadon jest metabolizowany przez izoenzym cytochromu CYP3A4.

Induktory izoenzymu CYP3A4

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

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

Dydanozyna i stawudyna

Metadon redukując dostępność biologiczną dydanozyny i stawudyny, zmniejsza pole pod krzywą stężenia osoczowego (AUC, *area under the curve*) i maksymalne stężenie w osoczu; może również spowalniać wchłanianie i zwiększać efekt pierwszego przejścia przez wątrobę tych leków.

Zydowudyna

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

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

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

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

Leki przeciwretrowirusowe - inhibitory proteazy

Mogą spowalniać metabolizm metadonu na kilku etapach.

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

Efawirenz

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

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

Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu odstawiennego u pacjentów leczonych metadonem, którym podawano efawirenz.

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

Pod względem budowy chemicznej metadon należy do słabych zasad.

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

Farmakodynamiczne interakcje

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 – efekt przeciwbólowy, hamowanie czynności ośrodkowego i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne stosowanie metadonu i leków tej grupy może również potęgować działanie na OUN i układ oddechowy oraz nasilać efekt hipotensyjny.

Wystąpienie działania addytywnego lub antagonistycznego zależy od dawkowania i jest najsilniej wyrażone w przypadku małych lub umiarkowanych dawek metadonu.

U osób stosujących długotrwałe leczenie lekami tej grupy może wystąpić zespół odstawienny.

Ponieważ leki o działaniu hamującym czynność OUN mogą potęgować depresję ośrodkowego oddechowego, 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.

Ponieważ oktreotyd może zmniejszać działanie przeciwbólowe metadonu i morfiny, zmniejszenie skuteczności przeciwbólowej leczenia może sugerować, że pacjent stosuje zawiesinę oktreotydu.

Alkohol: może wywoływać poważną depresję oddechową i niedociśnienie.

4.6. Ciąża lub laktacja

Metadon przenika przez barierę łożyska.

Jako środek przeciwbólowy nie powinien być stosowany podczas ciąży ze względu na możliwość wywołania zaburzeń rozwojowych płodu.

Metadon jest wydzielany do mleka karmiących matek. Jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią, ponieważ może powodować uzależnienie u dziecka.

4.7. Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Metadon ma negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Może zmieniać psychiczną i (lub) fizyczną sprawność konieczną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdu lub obsługa maszyn. Należy o tym poinformować pacjentów.

4.8 Działania niepożądane

Najbardziej istotne działania niepożądane metadonu to:

depresja oddechowa, zapasć 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:

Ośrodkowy układ nerwowy: euforia, dysforia, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja, ból głowy, osłabienie.

Narząd wzroku: zwężenie źrenic, zaburzenia widzenia.

Układ oddechowy: depresja oddechowa.

Układ sercowo-naczyniowy: spadek ciśnienia krwi, tachykardia lub bradykardia, skurcze dodatkowe, krótkotrwała utrata przytomności i zaburzenia rytmu.

Po dużych dawkach mogą wystąpić częstoskurcze typu torsade de pointes.

Przewód pokarmowy: suchość ust, anoreksja, zaparcie i skurcze dróg żółciowych.

Alergia: świąd, pokrzywka, inne reakcje skórne, obrzęk i rzadziej pokrzywka krwotoczna.

Układ moczowo-płciowy: zatrzymanie moczu i trudności w oddawaniu moczu, działanie antydiuretyczne, zmniejszenie libido i (lub) impotencja.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

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

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

Leczenie przedawkowania

Leczenie przedawkowania metadonu ma na celu głównie przeciwdziałanie niewydolności oddechowej.

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

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

Należy podkreślić, że o ile metadon wykazuje przedłużone oddziaływanie na czynność oddechową, to czas działania naloksonu jest znacznie krótszy, przez co pacjent musi pozostawać pod stałą kontrolą, a podawanie antidotum należy powtarzać każdorazowo - gdy po zaprzestaniu jego działania - ponowią się objawy niewydolności oddechowej.

Jeżeli diagnoza została postawiona 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

Grupa farmakoterapeutyczna: środek przeciwbólowy z grupy opioidów.

Kod ATC: N02AC52, N07BC02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Metadon jest opioidowym środkiem przeciwbólowym, agonistą receptora opioidowego, oddziałującym 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 powoduje stopniowy okres wstępny, spadek maksymalnych poziomów i dłuższy okres działania analgetycznego, w porównaniu z morfiną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metadon jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego w ciągu 30 minut po podaniu doustnym, osiąga maksymalne stężenie we krwi w 3 do 4 godzin później.

Średnio ok. 85% metadonu obecnego w osoczu krwi krąży w postaci związanej z białkami: *in vitro* można zaobserwować, że 44% jest związane z albuminami, 17% z gamma-globulinami, stąd jeśli porówna się dane dotyczące całkowitego wiązania z białkami, pewna frakcja jest związana także z alfa-globulinami i beta-globulinami.

Metadon jest metabolizowany głównie w wątrobie: metabolity pierwszego przejścia przez wątrobę wydalone są z moczem i z żółcią, razem z małymi ilościami macierzystego leku.

U pacjentów nie tolerujących metadonu, pozorny średni okres półtrwania po pojedynczej dawce wynosi około 15 godzin, podczas gdy w przypadku długotrwałego podawania, pozorny okres półtrwania wynosi 22 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD₅₀ racemicznej mieszaniny chlorowodorku 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 chlorowodorku 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 400 mg, glicerol 100 mg, sodu benzoesan 0,5 mg , zapach cytrynowy 1,5 mg, kwas cytrynowy jednowodny 1,0 mg, woda oczyszczona do 1 ml.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Dla opakowań nienaruszonych: 5 lat od daty produkcji.

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania: 5 ml, 10 ml, 20 ml.

Butelka z bursztynowego, przezroczystego PVC, zamknięta aluminiową zakrętką z polietylenową uszczelką w tekturowym pudełku wraz z ulotką.

Opakowanie: 60 ml i 100 ml.

Butelka z bursztynowego, przezroczystego PVC, zamknięta aluminiową zakrętką z polietylenową uszczelką w tekturowym pudełku wraz z ulotką lub
butelka z oranżowego szkła zamknięta aluminiową zakrętką z polietylenową uszczelką w tekturowym pudełku wraz z ulotką.

Opakowanie: 1000 ml.

Butelka z bursztynowego, przezroczystego PVC, zamknięta polipropylenową zakrętką z polietylenową uszczelką wraz z ulotką lub
butelka z oranżowego szkła zamknięta polipropylenową zakrętką z polietylenową uszczelką wraz z ulotką.

Opakowania po 5 ml, 10 ml, 20 ml, 60 ml, 100 ml, 1000 ml.

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, zawierający środek odurzający, określony w odrębnych przepisach - Rpw.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie porzucać pustego opakowania w otoczeniu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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 R/7188 - opakowania: 5 ml, 10 ml, 20 ml.

Pozwolenie nr 7919-7920 - opakowania: 60 ml, 100 ml, 1000 ml.

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

19.06.1997 / 29.09.1998 / 23.08.2002 / 14.10.2003 / 27.06.2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -07- 10