

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 chlorowodorku metadonu (*Methadoni hydrochloridum*).

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

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

Substancje pomocnicze: 1 ml 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

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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 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 z niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona, rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem cewki moczowej, ciężkimi zaparciami, 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.

Lek

Metadon nie ma działania przeciwłękowego, 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 jego zdolność podwyższania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego mogą zostać znacznie zwiększone w przypadku istniejącego podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego; co więcej 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 oporność 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. Należy, o ile to możliwe, unikać użycia antagonisty opioidowego w tym przypadku.

Kiedy musi on zostać użyty do leczenia ciężkiej depresji oddechowej u pacjenta uzależnionego fizycznie, antagonistę musi być podany 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 "torsades 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 niedokrwienną,
- z chorobą wątroby,
- z historią nagłych zgonów w rodzinie,
- z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokalemia, hipomagnezemia),
- leczonych jednocześnie lekami wydłużającymi odstę 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 Methadone Hydrochloride Molteni 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.

Methadone Hydrochloride Molteni zawiera niewielkie ilości etanolu, mniej niż 100 mg na 100 ml.

Preparat 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

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.

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, itraconazol, ketokonazol, nefazodon i sok grejpfrutowy – mogą powodować zwiększenie stężenia metadonu.

Didanozyna i stawudyna:

Metadon redukując dostępność biologiczną didanozyny i stawudyny, zmniejsza pole pod krzywą stężenia osoczkowego (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 osoczkowe 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 kontrolować 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, znużenie, 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 zwiększa metabolizm metadonu, modyfikując aktywność enzymatyczną układu cytochromu P450 3A4.

Po trzytygodniowym podawaniu efawirenzu obserwowano zmniejszenie maksymalnego osoczkowego 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 efawirenzu i utrzymywał się przez okres do 28 dni.

Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania wymienionych leków 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 amonowy) mogą nasilać wydalanie metadonu z moczem, w przypadku terapii skojarzonej wskazane jest zwiększenie dawki metadonu.

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.

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 ośrodka oddechowego, w terapii skojarzonej z metadonem konieczne może być zmniejszenie dawki jednego lub obu leków.

Jednoczesne stosowanie metadonu i difenoksylatu 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 tętnicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt 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 karmiących matek. Jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią, ponieważ może spowodować uzależnienie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

Może zmieniać umysłową 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, 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:

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 błony śluzowej jamy ustnej, 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 typu Cheyne-Stokes'a, sinica), głęboka senność przechodząca w stupor lub śpiączkę, wyraźne zwężenie źrenic, zwiotczenie 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 zatem przywrócić regularną czynność oddechową, udrożniając 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

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów.

Kod ATC: N07BC02.

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, glicerol (E422), sodu benzoesan (E211), kwas cytrynowy jednowodny (E330), aromat cytrynowy, 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

20 ml: Butelka z PVC, zamknięta aluminiową zakrętką z polietylenową uszczelką w tekturowym pudełku wraz z ulotką.

1000 ml: Butelka z PVC, zamknięta polipropylenową zakrętką z polietylenową uszczelką. Ulotka umieszczona jest pod etykietą. Do butelki 1000 ml dołączona jest miarka.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu 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

175121

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

16/11/2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

16/11/2010

2010 -11- 1 6

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15