

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MISYO 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție orală conține clorhidrat de metadonă 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat pentru soluție orală conține sorbitol 300,00 mg (E420), în formă lichidă necristalizată (care este echivalentul a 210,00 mg de sorbitol) și benzoat de sodiu 3,0 mg (E211).

Fiecare ml de concentrat pentru soluție orală conține sodiu 0,478 mg (0,021 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție orală.

Soluție limpede, de culoare albastră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de substituție pentru dependența de medicamente opioide la adulți, în asociere cu asistența medicală, socială și psihosocială adecvată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Numai pentru administrare orală. Înainte de a fi utilizat, acest medicament trebuie diluat de către un profesionist în domeniul sănătății. Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni suplimentare.

Acest medicament trebuie întotdeauna administrat oral, cu sau fără alimente.

Acest medicament nu trebuie injectat.

Dozajul trebuie ajustat treptat, în funcție de necesitățile fiecărui pacient. Ghidurile locale pot prezenta diferențe față de dozele descrise în continuare și trebuie urmate.

Tratamentul de substituție cu metadonă trebuie prescris de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu dependență față de opiacee/medicamente opioide, de preferință în centre specializate în tratamentul dependenței de opiacee/medicamente opioide.

Doza trebuie administrată exclusiv de către medic sau de către o persoană desemnată de către medic. Cantitatea care trebuie administrată nu trebuie niciodată să fie măsurată de către pacient. Doza adecvată este administrată pacientului numai pentru utilizare imediată și în conformitate cu instrucțiunile medicului.

Doza este stabilită pe baza apariției simptomelor de sevraj și trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de situația acestuia și de modul în care se simte. În general, după ajustarea dozei, obiectivul terapeutic constă în administrarea dozei de întreținere minime posibile.

Adulți

În general, doza inițială va fi cuprinsă între 10 mg și 30 mg. În cazurile în care toleranța la opioide este crescută, doza inițială normală va fi cuprinsă între 25 mg și 40 mg. În scopul efectuării tratamentului de întreținere, se recomandă o creștere a dozei de maximum 10 mg o dată. Majoritatea pacienților cu tratament de întreținere vor necesita doze de 60 mg - 120 mg pe zi, în scopul efectuării unui tratament eficace și sigur; cu toate acestea, este posibil ca unii pacienți să necesite o doză mai mare. Dozajul trebuie stabilit în funcție de evaluarea clinică.

Metadona se administrează de obicei o dată pe zi. Dacă se administrează mai frecvent, există risc de acumulare și supradozaj. Doza maximă recomandată, care trebuie utilizată rareori, este de 150 mg/zi (cu excepția cazului în care recomandările ghidurilor naționale sunt diferite). Motivul acestei limitări a dozei constă în creșterea frecvenței de apariție a prelungirii intervalului QT, torsadei vârfurilor și cazurilor de stop cardiac la doze mai mari (vezi pct. 4.4).

Dacă pacientul a fost tratat cu o asociere de agonist/antagonist (de exemplu buprenorfină), doza trebuie redusă treptat atunci când se începe tratamentul cu metadonă. Dacă se întrerupe tratamentul cu metadonă și se intenționează trecerea la tratamentul cu buprenorfină administrată sublingual (în special în asociere cu naloxona), doza de metadonă trebuie redusă inițial la 30 mg/zi, pentru evitarea simptomelor de sevraj provocate de buprenorfină/naloxonă.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului trebuie întotdeauna efectuată progresiv, prin reducerea treptată a dozelor cu câte 5 mg – 10 mg pe săptămână, pe parcursul mai multor săptămâni sau luni. În timpul perioadei de reducere treptată a dozei, este necesar să se acorde atenție reapariției oricăror simptome de sevraj care ar necesita o revenire la dozajul anterior, și reluării oricăror comportamente adictive.

Vârstnici

Se recomandă reducerea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Se recomandă reducerea dozei la pacienții cu tulburări renale sau tulburări hepatice ușoare până la moderate (pentru informații suplimentare vezi pct. 4.4 și, de asemenea, pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind administrarea la pacienți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, administrarea Misyo 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală nu este recomandată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Misyo 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală poate fi administrat numai oral, sub supraveghere medicală.

Pacientul primește doza necesară de la medic sau de la o persoană desemnată de către medic și o ia imediat. Cantitatea necesară este determinată exclusiv de către medic sau de către persoana desemnată de către medic.

Cantitatea de administrat la domiciliu trebuie prescrisă de către medic.

Prescripția privind administrarea la domiciliu nu este acceptabilă dacă testele efectuate de către medic sau constatările acestuia relevă faptul că pacientul consumă substanțe care sunt periculoase când sunt asociate cu tratamentul de substituție, ținând cont de apariția toleranței, de faptul că nu a fost încă atinsă o doză de întreținere stabilă sau că pacientul utilizează substanțe de abuz.

Misyo 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală conține sorbitol, care poate afecta biodisponibilitatea metadonei la unele persoane. La aceste persoane, trecerea de la Misyo 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală la alte medicamente care conțin metadonă și care nu conțin sorbitol poate duce la modificări ale concentrațiilor plasmatice de metadonă, relevante din punct de vedere clinic.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la benzoați, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Administrare în timpul unei crize de astm bronșic;
- Alcoolism acut;
- Administrare a inhibitorilor de monoaminoxidază (MAO) concomitent sau în decurs de 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente;
- Absența dependenței față de substanțe opioide;
- Persoane care prezintă o prelungire a intervalului QT, incluzând sindromul de interval QT lung congenital;
- Ca pentru toate analgezicele opioide, acest medicament nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă, deoarece acest lucru poate precipita apariția encefalopatiei porto-sistemice la pacienții cu funcție hepatică sever afectată.

Nu se recomandă administrarea în timpul travaliului, durata prelungită de acțiune crescând riscul de deprimare respiratorie neonatală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă reducerea dozei la pacienții vârstnici, la pacienții cu tulburări renale sau tulburări hepatice cronice severe și la pacienții cu stare generală alterată.

Dependență/toleranță

Metadona este o substanță care provoacă dependență, prezintă un timp de înjumătățire prelungit și prin urmare se acumulează. O doză unică care ameliorează simptomele poate duce la acumulare și posibil la deces, dacă este repetată zilnic.

Toleranța și dependența pot apărea ca și în cazul morfinei.

Metadona poate produce somnolență și reduce starea de conștiență, deși toleranța la aceste efecte poate apărea după administrări repetate.

Sevraj

Oprirea bruscă a tratamentului poate duce la simptome de sevraj care, deși similare celor apărute în cazul morfinei, sunt mai puțin intense dar mai prelungite. Prin urmare, întreruperea tratamentului trebuie efectuată treptat.

Deprimare respiratorie

Ca și în cazul altor opioide, metadona trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu astm bronșic, boală pulmonară obstructivă cronică sau cord pulmonar și la pacienți cu rezerve respiratorii foarte limitate, insuficiență pulmonară preexistentă, hipoxie sau hipercapnie. Chiar și la doze terapeutice obișnuite pentru narcotice, acești pacienți pot prezenta o scădere a activității respiratorii și o creștere concomitentă a rezistenței în căile respiratorii, care culminează cu apnee. La pacienții predispuși la apariția unor astfel de fenomene atopice, astmul bronșic preexistent, erupțiile cutanate tranzitorii și modificările numărului de globule sanguine (eozinofilie) pot fi exacerbate.

Simptomele și semnele de supradozaj și toxicitatea metadonei sunt în esență cele cunoscute în cazul morfinei, deși se consideră că metadona are un efect deprimant respirator mai intens și un efect sedativ mai slab comparativ cu o doză echianalgezică de morfină. Dozele toxice prezintă o variabilitate crescută, administrarea regulată ducând la toleranță. Edemul pulmonar reprezintă o consecință frecventă a supradozajului, în timp ce proprietatea metadonei de eliberare a histaminei, corelată cu doza, poate fi considerată responsabilă, cel puțin în oarecare măsură, de unele simptome cum sunt urticaria și pruritul, asociate cu administrarea metadonei.

Leziuni craniene și presiune intracraniană crescută

Efectele deprimante respiratorii ale metadonei și capacitatea acesteia de a crește presiunea lichidului cefalorahidian pot fi exacerbate în cazul prezenței unor leziuni la nivelul craniului, altor leziuni intracraniene sau presiunii intracraniene crescute preexistente. În plus, opioidele produc reacții adverse care pot masca evoluția clinică a pacienților cu leziuni craniene. La acești pacienți, metadona trebuie utilizată cu prudență și numai dacă acest lucru este considerat esențial.

Metadona poate crește presiunea intracraniană, în special când aceasta este deja crescută.

Risc provenit din utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite

Utilizarea concomitentă a Misyo 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală împreună cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, poate duce la depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de prescriere a Misyo 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În această privință, se recomandă informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora, pentru a fi conștienți de aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Se impune prudență în caz de insuficiență hepatică ușoară sau moderată, deoarece acești pacienți pot prezenta risc de expunere sistemică crescută la metadonă, după administrarea de doze repetate. Administrarea dozei uzuale de metadonă poate fi continuată la pacienții cu boală hepatică cronică stabilă. În cazul în care funcția hepatică este afectată ca urmare a infecției cu hepatită B sau C sau a consumului prelungit de alcool, doza de metadonă trebuie monitorizată cu atenție. Trebuie acordată o atenție particulară ori de câte ori sunt prescrise doze mai mari de 50 mg.

Insuficiență renală

Se impune prudență când se administrează metadonă la pacienții cu insuficiență renală. Intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puțin 32 ore dacă rata filtrării glomerulare (RFG) este cuprinsă între 10 ml/minut - 50 ml/minut și de cel puțin 36 ore dacă RFG este mai mică de 10 ml/minut.

Motilitate gastro-intestinală

Opiioidele, incluzând metadona, pot provoca constipație supărătoare, deosebit de periculoasă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, iar măsurile de evitare a constipației trebuie inițiate din timp.

Hipoglicemia

Hipoglicemia a fost constatată în contextul supradozajului de metadonă sau al creșterii dozei de metadonă. Se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei în timpul creșterii dozei (vezi secțiunile 4.8 și 4.9)

Insuficiența suprarenală

Analgezicele pe bază de opioide pot provoca insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, amețeli sau tensiune arterială scăzută.

Scăderea nivelurilor hormonilor sexuali și creșterea nivelului prolactinei

Utilizarea pe termen lung a analgezicelor pe bază de opioide poate fi asociată cu scăderea nivelurilor hormonilor sexuali și creșterea nivelului prolactinei. Printre simptome se numără scăderea libidoului, impotența sau amenoreea.

Nou-născuți/copii și adolescenți

Există riscul unei deprimări respiratorii mai accentuate la nou-născuți, iar administrarea metadonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu este recomandată din cauza lipsei datelor cu privire la eficacitate și siguranță.

Atenționări suplimentare

Copiii nou-născuți ale căror mame au primit tratament cu metadonă pot prezenta simptome de sevraj.

Metadona trebuie administrată cu prudență la pacienții cu tulburări convulsive, hipotiroidism, insuficiență suprarenală, hiperplazie prostatică, hipotensiune arterială, șoc, tulburări inflamatorii sau obstructive ale intestinului, sau miastenia gravis.

Metadona trebuie administrată cu prudență și în doze scăzute la pacienții cărora li se administrează concomitent alte analgezice narcotice, anestezice generale, fenotiazine, alte tranchilizante, hipnotice sedative, antidepressive triciclice și alte deprimante ale SNC (incluzând alcool) (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsada vârfurilor* au fost raportate în timpul tratamentului cu metadonă, în special la doze mari (> 100 mg/zi). Metadona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu risc de apariție a intervalului QT prelungit, și anume în caz de

- anomalii ale funcției de conducere cardiacă în antecedente,
- cardiopatie avansată sau ischemică,
- hepatopatie,
- antecedente familiale de deces brusc,

- anomalii electrolitice, cum sunt hipokaliemie, hipomagneziemie,
- tratament concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- tratament concomitent cu medicamente care pot provoca anomalii electrolitice,
- tratament concomitent cu inhibitori ai citocromului P450 CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

La pacienții cărora li se administrează o asociere de agonist/antagonist (de exemplu buprenorfină), doza trebuie redusă treptat atunci când se începe tratamentul cu metadonă. Dacă se întrerupe tratamentul cu metadonă și se intenționează trecerea la tratamentul cu buprenorfină administrată sublingual (în special în asociere cu naloxona), doza de metadonă trebuie redusă inițial la 30 mg/zi, pentru evitarea simptomelor de sevraj provocate de buprenorfină/naloxonă.

La pacienții cu factori de risc recunoscuți în ceea ce privește prelungirea intervalului QT, sau în cazul tratamentului concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT, se recomandă monitorizarea ECG înaintea tratamentului cu metadonă și efectuarea unui alt test ECG la stabilizarea dozei.

Se recomandă monitorizarea ECG la pacienții fără factori de risc recunoscuți în ceea ce privește prelungirea intervalului QT, înaintea ajustării treptate a dozei peste 100 mg/zi și la șapte zile după ajustarea treptată a dozei.

Se impun precauții la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente deprimante ale sistemului nervos central (SNC).

Excipienți

Acest medicament conține 300,00 mg sorbitol, în formă lichidă, necristalizată (E420) (care este echivalentul a 210,00 mg de sorbitol)

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Pacienții(-ilor) cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze/să li se administreze acest medicament.

Acest medicament conține 3,00 mg benzoat de sodiu (E 211) per fiecare ml.

Deși acest medicament nu este destinat utilizării la nou-născuți, este important de știut că o creștere a bilirubinemiei ca urmare a dislocării bilirubinei din albumină, din cauza prezenței benzoatului, poate agrava icterul neonatal, care poate evolua către kernicter (depozite de bilirubină neconjugată la nivelul țesutului cerebral).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitori ai glicoproteinei P: Metadona este un substrat al glicoproteinei-P; prin urmare, toate medicamentele care inhibă glicoproteina P (de exemplu chinidina, verapamilul, ciclosporina) pot crește concentrația plasmatică a metadonei. Efectul farmacodinamic al metadonei poate fi de asemenea crescut din cauza pasajului crescut la nivelul barierei hematoencefalice.

Inductori ai enzimei CYP3A4: Metadona este un substrat al CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Prin inducerea CYP3A4, clearance-ul metadonei va crește, iar concentrațiile plasmatice vor scădea. Inductorii acestei enzime (barbiturice, carbamazepine, fenitoină, nevirapină, rifampicină, efavirenz, amprenavir, spironolactonă, dexametazonă, Hypericum perforatum (sunătoare) pot induce metabolismul hepatic. De exemplu, după trei săptămâni de tratament cu efavirenz 600 mg pe zi, valorile medii ale concentrației

plasmatică maximale și ASC au scăzut cu 48 % și, respectiv, cu 57 % la pacienții tratați cu metadonă (35 mg - 100 mg pe zi).

Consecințele inducției enzimice sunt mai marcate dacă inductorul este administrat după ce a început tratamentul cu metadonă. În urma acestor interacțiuni au fost raportate simptome de abstenență; prin urmare poate fi necesară creșterea dozei de metadonă. Dacă se întrerupe tratamentul cu un inductor al CYP3A4, doza de metadonă trebuie redusă.

Administrarea concomitentă de metadonă și metamizol care este un inductor pentru enzimele metabolizante inclusiv CYP2B6 și CYP3A4 poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatică ale metadonei cu o potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul este administrat concomitent cu metadonă; ; trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatică ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

Inhibitori ai enzimei CYP3A4: Metadonă este un substrat al CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Prin inhibarea CYP3A4, clearance-ul metadonei este scăzut. Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 (de exemplu canabinoide, claritromicină, delavirdină, eritromicină, ciprofloxacina, fluconazol, suc de grepfrut, cimetidină, itraconazol, ketoconazol, fluoxetină, fluvoxamină, nefazodonă și telitromicină) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatică de metadonă. În cazul administrării concomitente de fluvoxamină s-a demonstrat o creștere cu 40 - 100 % a raportului dintre concentrațiile plasmatică și doza de metadonă. Dacă aceste medicamente sunt prescrise la pacienți cu tratament de întreținere cu metadonă, trebuie avut în vedere riscul de supradozaj.

Medicamente care afectează aciditatea urinei: Metadonă este o bază slabă. Acidificanții urinei (cum sunt clorura de amoniu și acidul ascorbic) pot crește clearance-ul renal al metadonei. Pacienților cărora li se administrează metadonă li se recomandă să evite produsele care conțin clorură de amoniu.

Tratamentul concomitent împotriva infecției cu HIV: Unii inhibitori de protează (amprenavir, nelfinavir, abacavir, lopinavir/ritonavir și ritonavir/saquinavir) par să scadă concentrațiile plasmatică ale metadonei. Când ritonavir a fost administrat în monoterapie, s-a observat o creștere de două ori a ASC a metadonei. Metadonă crește concentrațiile plasmatică ale zidovudinei (un analog nucleozidic) când zidovudina este administrată atât oral, cât și intravenos. Acest lucru este mai evident după administrarea orală decât după administrarea intravenoasă a zidovudinei. Aceste observații sunt probabil determinate de inhibiția glucuronoconjugării zidovudinei și, prin urmare, de clearance-ul scăzut al zidovudinei. În timpul tratamentului cu metadonă, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea apariției semnelor de toxicitate provocată de zidovudină, motiv pentru care poate fi necesară scăderea dozei de zidovudină. Din cauza interacțiunilor reciproce dintre zidovudină și metadonă (zidovudina este un inductor al CYP3A4), pot apărea simptome tipice de abstenență la opioide în timpul administrării concomitente (cefalee, mialgie, fatigabilitate și iritabilitate).

Didanozină și stavudină: Metadonă întârzie absorbția și crește metabolismul de prim pasaj al stavudinei și didanozinei, ceea ce duce la scăderea biodisponibilității stavudinei și didanozinei.

Metadonă poate crește de două ori concentrațiile plasmatică ale desipraminei.

Interacțiuni farmacodinamice

Antagoniști opioizi: Naloxona și Naltrexona contracarează efectele metadonei și induc abstenență. În mod similar, buprenorfina poate declanșa apariția bruscă a simptomelor de sevraj.

Deprimante ale SNC: Medicamentele cu efect sedativ asupra sistemului nervos central pot determina deprimare respiratorie crescută, hipotensiune arterială, sedare intensă sau comă; prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei unuia sau a ambelor medicamente. În cazul tratamentului cu metadonă, eliminarea lentă a acesteia determină dezvoltarea lentă a toleranței, iar orice creștere a dozei poate duce, după 1 - 2 săptămâni, la apariția simptomelor de deprimare respiratorie. Prin urmare, ajustările dozei trebuie efectuate cu precauție și doza trebuie crescută gradual, sub observație atentă.

Medicamentele anestezice, sedative-hipnotice (incluzând barbiturice de tipul cloralhidrat și clorometiazol), anxiolitice fenotiazinice, antipsihotice și antidepressiv triciclice pot crește efectele

deprimante generale ale metadonei când sunt administrate concomitent. (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Medicamentele antipsihotice pot crește efectele sedative și hipotensoare ale metadonei.

Medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite: Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces din cauza efectului deprimant adițional asupra SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Inhibiția peristaltismului: Administrarea concomitentă a metadonei și a medicamentelor care inhibă peristaltismul (loperamidă și difenoxilat) pot duce la constipație severă și creșterea efectelor deprimante asupra SNC. Analgezicele opioide, în asociere cu antimuscarinice, pot duce la constipație severă sau ileus paralytic, în special în cazul administrării pe termen lung.

Prelungirea intervalului QT: Metadona nu trebuie asociată cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice (sotalol, amiodaronă și flecainidă), antipsihotice (tioridazină, haloperidol, sertindol și fenotiazine), antidepresive (paroxetină, sertralină) sau antibiotice (eritromicină, claritromicină).

Medicamentele serotoninergice: Sindromul serotoninergic poate să apară la administrarea concomitentă de metadonă cu petidină, inhibitori de monoaminoxidază (MAO) și agenți cu serotonină, cum ar fi inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei (SSRI), inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI) și antidepresivele triciclice (TCA). Simptomele sindromului serotoninei pot include modificări ale stării mentale, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Inhibitori ai MAO: Administrarea concomitentă a inhibitorilor MAO poate duce la creșterea inhibiției SNC, hipotonie gravă și/sau apnee. Metadona nu trebuie administrată concomitent cu inhibitori ai MAO și timp de două săptămâni după un astfel de tratament (vezi pct. 4.3).

Analgezice

Nu se anticipează ca menținerea unei doze stabile de metadonă la pacienții care prezintă traume fizice, durere postoperatorie sau alte cauze de durere acută să determine analgezie în cadrul schemelor terapeutice cu doză stabilă de metadonă. Acestor pacienți trebuie să li se administreze analgezice, incluzând opioide care ar fi indicate în cazul altor pacienți care prezintă stimulare nociceptivă similară. Din cauza toleranței la opioide indusă de metadonă, atunci când opioidele sunt necesare pentru tratamentul durerii acute la pacienții cărora li se administrează metadonă, deseori vor fi necesare doze ceva mai mari și/sau mai frecvente decât în cazul altor pacienți, care nu prezintă toleranță.

Interacțiuni privind investigațiile diagnostice/de laborator

Studii privind evacuarea gastrică

Analgezicele opioide pot întârzia evacuarea gastrică, anulând astfel rezultatele analizelor.

Imagistica hepatobiliară prin utilizarea de tehnețiu Tc 99m disofenin

Distribuția tehnețiului Tc 99m disofenin la nivelul intestinului subțire poate fi blocată deoarece analgezicele opioide pot determina constricția sfincterului Oddi și creșterea presiunii la nivelul tractului biliar; aceste acțiuni determină o întârziere a vizualizării, care poate fi interpretată ca o obstrucție a ductului biliar comun.

Presiunea lichidului cefalorahidian

Presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută; efectul este secundar retenției de dioxid de carbon care induce deprimare respiratorie.

Concentrații plasmatice ale amilazei sau lipazei

Concentrațiile plasmatice ale amilazei sau lipazei pot fi crescute deoarece analgezicele opioide pot provoca contractia sfincterului Oddi și presiune crescută la nivelul tractului biliar; utilitatea diagnostică a determinării acestor enzime poate fi compromisă timp de până la 24 ore după administrarea medicamentului.

Teste de urină

Metadona poate modifica testele de urină și poate determina un rezultat pozitiv în cadrul testelor efectuate pentru controlul anti-doping.

Teste de sarcină

Metadona poate interfera cu testele de sarcină în urină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Metadona administrată femeilor gravide pentru tratamentul dependenței de opioide poate provoca mai multe reacții adverse asupra fătului și nou-născutului. Simptomele de sevraj/deprimarea respiratorie pot apărea la nou-născuții ale căror mame au urmat tratament cronic cu metadonă în timpul sarcinii. Studiile la animale au adus dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Totuși, datele limitate privind administrarea metadonei în sarcină la om nu evidențiază un risc crescut de anomalii congenitale.

Înainte de administrare la femei gravide trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, din cauza reacțiilor adverse posibile la făt și nou-născut, incluzând deprimare respiratorie, greutate scăzută la naștere, sindrom de sevraj al nou-născutului și rate crescute de nașteri de feți morți. Oricum, trebuie asigurate o substituie adecvată și prevenirea simptomelor de sevraj în cursul sarcinii, pentru a se minimiza efectul nociv asupra fătului.

Poate fi necesară creșterea dozei de metadonă dacă apar simptome de sevraj. Clearance-ul crescut și scăderea concentrațiilor plasmatice au fost raportate în timpul sarcinii. Având în vedere starea generală de sănătate a fătului, ar putea fi recomandabil să se divizeze doza zilnică pentru a se preveni apariția vârfurilor de concentrație plasmatică și a se compensa degradarea accelerată a metadonei, prevenindu-se astfel simptomele de sevraj. Reducerea dozei sau oprirea administrării în cursul sarcinii trebuie să se facă întotdeauna numai sub o atentă monitorizare a mamei și numai după o evaluare riguroasă a raportului risc/beneficiu. Oprirea tratamentului la nou-născut trebuie făcută într-o unitate de terapie intensivă adecvată pentru copii întrucât tratamentul cu metadonă ar putea duce la obișnuință și adicție la făt, precum și la simptome de sevraj la nou-născut, necesitând tratament. Aproximativ 60 - 80 % din nou-născuți necesită tratament în regim de spitalizare datorită sindromului de abstenență neonatal. Ajustarea dozei (în special reducerea dozei) poate fi necesară în primele 1 - 2 săptămâni după naștere. Nu se recomandă administrarea soluției orale de metadonă imediat înainte și în timpul nașterii, din cauza riscului de deprimare respiratorie a nou-născutului.

Alăptarea

Metadona este excretată în laptele matern la niveluri scăzute. Decizia de a recomanda alăptarea trebuie să ia în considerare sfaturile clinice de specialitate și totodată dacă femeia are o doză de întreținere stabilă de metadonă și orice utilizare continuată a substanțelor ilicite. Dacă se ia în considerare alăptarea, doza de metadonă trebuie să fie cât mai scăzută posibil. Medicii care eliberează prescripții ar trebui să sfătuiască femeile care alăptează să monitorizeze sugarul pentru a depista o posibilă sedare și eventuale dificultăți de respirație și să solicite îngrijiri medicale imediate dacă apar astfel de probleme. Deși cantitatea de metadonă excretată în laptele matern

nu este suficientă pentru a suprima pe deplin simptomele de sevraj la sugarii alăptați, ea poate atenua severitatea sindromului de abstenență neonatală. Dacă este necesară întreruperea alăptării, aceasta trebuie făcută treptat, deoarece înțărarea bruscă ar putea amplifica simptomele de sevraj la sugar.

Fertilitatea

Metadona nu pare să afecteze fertilitatea la femei.

Studiile efectuate la bărbați în cadrul programelor de întreținere cu metadonă au demonstrat faptul că metadona reduce concentrația plasmatică de testosteron și determină o scădere marcată a volumului ejaculării și motilității spermatozoizilor. Numărul de spermatozoizi la subiecții cărora li s-a administrat metadonă a fost dublu față de controale dar acest fapt reflectă lipsa diluării din secrețiile seminale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metadona are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, în timpul tratamentului și după tratament, deoarece poate provoca somnolență și poate scădea starea de vigilență. Intervalul de timp până când aceste activități pot fi reluate în condiții de siguranță depinde foarte mult de pacient și trebuie decis de către medic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse ale metadonei sunt în general identice cu cele ale altor opioide, cel mai frecvent greață și vărsături, observate la aproximativ 20 % dintre pacienții care urmează tratament cu metadonă în ambulator, unde controlul medicamentelor este deseori nesatisfăcător.

Administrarea pe termen lung a metadonei poate duce la dependență de tip morfinic. Sindroamele de abstenență sunt similare celor observate în cazul morfinei și heroinei, dar sunt mai puțin intense și cu durată mai mare.

Reacția adversă cea mai gravă, observată în cazul metadonei, este deprimarea respiratorie, care poate apărea în timpul fazei de stabilizare. Au apărut apnee, șoc și stop cardiac.

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și pe aparate, sisteme și organe. Aceste reacții sunt mai frecvent observate la persoane care nu prezintă toleranță la opioide. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenia reversibilă a fost raportată la pacienți cu hepatită cronică, dependenți de opioide.
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Creșterea prolactinemiei în condițiile administrării pe termen lung
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Retenție hidrică
	Cu frecvență necunoscută	Anorexie, hipokaliemie, hipomagneziemie, hipoglicemia

Tulburări psihice	Frecvente	Euforie, halucinații
	Mai puțin frecvente	Disforie, agitație, insomnie, dezorientare, libido scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Sedare
	Mai puțin frecvente	Cefalee, sincopă
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată, mioză, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Cu frecvență necunoscută	Pierderea auzului
Tulburări cardiace	Rare	Bradicardie, palpitații, cazuri de prelungire a intervalului QT și torsada vârfurilor au fost raportate în timpul tratamentului cu metadonă, în special la doze mari.
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hiperemie facială, hipotensiune arterială
	Rare	Șoc
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Edem pulmonar, exacerbare a astmului bronșic, uscăciunea secrețiilor nazale, deprimare respiratorie, în special la doze mari
	Rare	Stop respirator
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături
	Frecvente	Constipație
	Mai puțin frecvente	Xerostomie, glosită
	Rare	Hipomotilitate intestinală (ileus)
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Dischinezie a căilor biliare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, transpirații
	Mai puțin frecvente	Prurit, urticarie, alte erupții cutanate tranzitorii și urticarie hemoragică în cazuri mult mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Retenție urinară, efect antidiuretic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Scădere a potenței sexuale, galactoree, dismenoree și amenoree

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, somnolență
	Mai puțin frecvente	Edem al extremității inferioare, astenie, edem, hipotermie
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere în greutate

În cazul administrării pe termen lung a metadonei în cadrul tratamentului de întreținere, reacțiile adverse scad succesiv și progresiv pe parcursul unei perioade de câteva săptămâni; cu toate acestea, constipația și transpirațiile persistă deseori.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul grav se caracterizează prin deprimare respiratorie, somnolență extremă cu evoluție spre stupoare sau comă, pupile cu constricție maximă, flaciditatea musculaturii scheletice, tegumente reci și umezi și, uneori, bradicardie și hipotensiune arterială. S-a raportat hipoglicemie. În caz de supradozaj sever, în special pe cale intravenoasă, pot apărea apnee, colaps circulator, stop cardiac și deces.

Tratament

Trebuie asigurată permeabilitatea căilor aeriene și ventilație asistată sau controlată. Poate fi necesară administrarea de antagoniști narcotici, dar trebuie avut în vedere faptul că metadona are efect deprimant pe termen lung (36 - 48 ore), în timp ce antagoniștii acționează timp de 1 - 3 ore, prin urmare tratamentul cu aceștia din urmă trebuie repetat, după cum este necesar. Cu toate acestea, un antagonist nu trebuie administrat în absența unei deprimări respiratorii sau cardiovasculare semnificative din punct de vedere clinic. Se recomandă administrarea naloxonei.

Trebuie să se administreze oxigen, lichide intravenoase, vasopresoare și alte măsuri de susținere, după cum este indicat. La persoane cu dependență fizică față de narcotice, administrarea unei doze uzuale de antagonist narcotic va precipita un sindrom de sevraj acut; administrarea unui antagonist la aceste persoane trebuie evitată, dacă este posibil, dar dacă trebuie administrat pentru tratamentul unei deprimări respiratorii severe, administrarea trebuie efectuată cu mare prudență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicament utilizat în tratamentul dependenței față de opioide

Codul ATC: N07BC02

Mecanism de acțiune

Metadona este un agonist opioid puternic cu acțiuni predominante asupra receptorului miu (μ). Activitatea analgezică a amestecului racemic se datorează aproape în exclusivitate *l*-izomerului, care are o potență analgezică de cel puțin 10 ori mai mare comparativ cu *d*-izomerul. *d*-izomerul nu prezintă activitate deprimantă respiratorie semnificativă, dar are efecte antitusive. Metadona prezintă, de asemenea, unele acțiuni agoniste la nivelul receptorilor opioizi kappa (κ) și delta (δ).

Efecte farmacodinamice

Aceste acțiuni determină analgezie, deprimare respiratorie, suprimarea tusei, greață și vărsături (prin intermediul zonei chemoreceptoare declanșatoare a vomei) și constipație. Efectul asupra nucleului nervului oculomotor și, probabil, asupra receptorilor opioizi la nivelul mușchilor pupilari declanșează constricție pupilară.

Toate aceste efecte sunt reversibile în cazul administrării naloxonei, a cărei valoare pA_2 este similară celei observate în cazul antagonizării efectului morfinei. Ca multe substanțe bazice, metadona pătrunde în mastocite și eliberează histamină printr-un mecanism neimunologic. Provoacă un sindrom de dependență de tip morfinic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Metadona este unul dintre opioidele cele mai liposolubile și este bine absorbită de la nivelul tractului gastro-intestinal, dar este supusă extensiv metabolizării de prim pasaj hepatic. Biodisponibilitatea este de peste 80 %. Concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5 - 7 zile.

Distribuție

Metadona se leagă de albumină și de alte proteine plasmatică și de proteinele tisulare (probabil lipoproteine), concentrațiile la nivel pulmonar, hepatic și renal fiind mult mai mari decât cele plasmatică. Farmacocinetica metadonei este neobișnuită, în sensul că există o legare extensivă de proteinele tisulare și un transfer relativ lent între unele părți ale acestor rezervoare tisulare și plasmă. Metadona se secretă în transpirație și poate fi găsită în salivă, laptele uman și sângele din cordonul ombilical.

Metabolizare

Metabolizarea metadonei este catalizată în principal de către CYP3A4, dar CYP2D6 și CYP2B6 sunt de asemenea implicate, deși în măsură mai mică. Metabolizarea are loc în principal prin N-demetilare, care produce cei mai importanți metaboliți: 2-etilidină, 1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidină (EDDP) și 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirolidină (EMDP), ambele inactive. Hidroxilarea în metadol efectuată prin N-demetilare în normetadol apare de asemenea, într-o oarecare măsură. De asemenea au loc alte reacții metabolice și se cunosc cel puțin alți opt metaboliți.

Eliminare

Timpul de înjumătățire după administrarea unei doze unice orale este de 12 - 18 ore (în medie 15 ore), ceea ce reflectă, parțial, distribuția la nivelul depozitelor tisulare, ca și clearance-ul metabolic și renal. La doze obișnuite, rezervorul tisular este deja parțial umplut și astfel timpul de înjumătățire este extins la 13 - 47 ore (în medie 25 ore), ceea ce reflectă numai clearance-ul.

Metadona și metaboliții acesteia se excretă în grade diferite în materii fecale și urină. Excreția metadonei este crescută în mod marcat prin acidificarea urinei. Aproximativ 30 % din doză se elimină prin materii fecale, dar procentul va fi redus, în mod normal, la doze mai mari. Aproximativ 75 % din eliminarea globală are loc în formă neconjugată.

Grupe speciale de pacienți

Nu există diferențe semnificative între bărbați și femei în ceea ce privește farmacocinetica. Clearance-ul metadonei este scăzut numai într-o oarecare măsură la vârstnici (> 65 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

La șoarece, metadona reduce concentrațiile plasmatice de estriol și FSH, ceea ce determină o creștere a locurilor de resorbție și o scădere a locurilor de implantare, în timp ce administrarea metadonei la șoareci masculi înainte de împerechere determină reacții adverse asupra puilor rezultați, în special în ceea ce privește greutatea scăzută la naștere și mortalitatea neonatală crescută, din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice de LH și testosteron. Metadona induce disfuncție sexuală la hamster, atât din punctul de vedere al performanței sexuale, cât și al motivației sexuale.

Metadona în doze mari a provocat anomalii congenitale la marmotă, hamster și șoarece, la care majoritatea raportărilor au evidențiat exencefalie și defecte la nivelul sistemului nervos central. Ocazional, la șoarece s-a evidențiat rahischizis la nivelul regiunii cervicale. La embrionul de pui s-a evidențiat neînchiderea tubului neural. Metadona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. S-a evidențiat scăderea numărului de șobolani tineri, iar la pui s-au evidențiat mortalitate crescută, întârziere a dezvoltării, efecte comportamentale neurologice și scădere a greutății cerebrale. S-a evidențiat o scădere a osificării degetelor, sternului și craniului la șoarece și un număr mai mic de fete la o gestație. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol lichid necristalizant (E420)

Glicerol (E422)

Benzoat de sodiu (E211)

Acid citric monohidrat (E330)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului: 90 zile.

Perioada de valabilitate după diluare: 14 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere, a se păstra la temperaturi sub 25°C în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină, timp de cel mult 90 de zile.

După diluare până la concentrații de 1 mg/ml sau 5 mg/ml, medicamentul are o perioadă de valabilitate de 14 zile când este păstrat în flacoane din PET la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună de tip III, conținând 100 ml concentrat pentru soluție orală, sigilat cu capac cu filet din PP 28 cu peliculă din polietilenă (PE) sau capac cu filet din PP 28 prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, inscripționat, cu peliculă din PE și un prospect într-o cutie.

Flacon din sticlă brună de tip III, conținând 1000 ml concentrat pentru soluție orală, sigilat cu capac cu filet PP 28 cu peliculă din polietilenă (PE) sau capac cu filet PP 28 prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, inscripționat, cu peliculă din PE și un prospect într-o cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul este furnizat în ambalaje de distribuție care trebuie utilizate numai de către profesioniștii din domeniul sănătății.

Acest medicament trebuie diluat cu apă purificată pentru a se obține o soluție orală de metadonă clorhidrat de 1 mg/ml sau 5 mg/ml, înainte de a fi administrată pacientului.

Soluția orală de metadonă clorhidrat 1 mg/ml este preparată prin diluarea unei părți de concentrat pentru soluție orală cu 9 părți apă purificată (diluție de 10 ori).

Soluția orală de metadonă clorhidrat 5 mg/ml este preparată prin diluarea unei părți de concentrat pentru soluție orală cu 1 parte apă purificată (diluție de 2 ori).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 014
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10898/2018/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022