

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Methasan 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat pentru soluție orală conține clorhidrat de metadonă 10 mg, echivalent cu metadonă bază 8,95 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

1 ml de concentrat pentru soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil 1,8 mg și parahidroxibenzoat de propil 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție orală

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, cu gust amar, fără particule vizibile.

Densitatea Methasan este de 1,00 g/ml la 20°C.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clorhidratul de metadonă, substanța activă din Methasan, este utilizat pentru tratamentul oral de întreținere (tratament de substituție) în cadrul dependenței de opiacee dovedite la adulți, în asociere cu asistență medicală și psihosocială adecvată și în conformitate cu reglementările ghidurilor naționale.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Clorhidratul de metadonă acționează timp de 24 de ore și trebuie administrat zilnic la aceeași oră.

Doze

Adulți

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

Medicamentul trebuie diluat de către un profesionist în domeniul sănătății înainte de utilizare. Vă rugăm să consultați "Mod de administrare" din cadrul acestei secțiuni, precum și secțiunea 6.6 pentru

instrucțiuni suplimentare.

Doza inițială trebuie administrată dimineața.

Acest medicament nu trebuie administrat injectabil.

Doza trebuie ajustată treptat, în funcție de necesitățile fiecărui pacient.

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 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.

Este posibil ca ghidurile naționale să difere în ceea ce privește dozele descrise mai jos și, de aceea, trebuie urmate.

Inițierea tratamentului

În general, doza inițială va fi cuprinsă între 20 mg și 30 mg. În cazurile în care toleranța la opioide este crescută, doza inițială uzuală va fi cuprinsă între 25 mg și 40 mg.

Trebuie menționat faptul că pierderea toleranței la opioide poate să apară în câteva zile după întreruperea/reducerea consumului obișnuit de opiacee.

Pacienților cu un prag de toleranță scăzut sau nesigur (de exemplu după ieșirea din închisoare) trebuie să li se administreze cea mai mică doză inițială posibilă.

Pentru evitarea simptomelor de sevraj, se poate administra o doză suplimentară în seara primei zile de tratament, în funcție de efectul subiectiv sau obiectiv. Această administrare trebuie efectuată numai sub atență monitorizare medicală și supraveghere în cadru spitalicesc, acolo unde este cazul.

Dacă apar simptome de sevraj, doza trebuie crescută treptat, cu maximum 5-10 mg clorhidrat de metadonă per administrare. Titrajul dozelor este complet dacă nu mai apar simptome de sevraj. Trebuie luate în considerare limitele toleranței individuale.

Doza individuală în timpul fazei de titrare se realizează prin administrarea de volume diferite, măsurate cu seringă gradată inclusă în ambalaj, care are o acuratețe de 0,25 ml (corespunzător la 2,5 mg clorhidrat de metadonă pentru mărimile de ambalaj de 100, 150, 300, 500 ml) sau cu o cupă de măsurare gradată, care are o acuratețe de 0,5 ml (corespunzător la 5,0 mg clorhidrat de metadonă; pentru mărimea de ambalaj de 1000 ml). Doza unică măsurată cu precizie poate fi diluată cu volume diferite, conform prescripției medicului. Pentru prepararea soluției gata pentru administrare vezi secțiunea “Mod de administrare” precum și pct. 6.6 pentru tipul diluției și pct. 6.3 privind stabilitatea corespunzătoare soluției diluate.

Clorhidrat de metadonă	Methasan (seringă gradată cu diviziuni de 0,25 ml sau o cupă de măsurare gradată cu diviziuni de 0,5 ml)
5 mg	0,5 ml
10 mg	1 ml
15 mg	1,5 ml
20 mg	2 ml
25 mg	2,5 ml
30 mg	3 ml

35 mg	3,5 ml
40 mg	4 ml
45 mg	4,5 ml
50 mg	5 ml
55 mg	5,5 ml
60 mg	6 ml
65 mg	6,5 ml
70 mg	7 ml
75 mg	7,5 ml
80 mg	8 ml
85 mg	8,5 ml
90 mg	9 ml
95 mg	9,5 ml
100 mg	10 ml

Tratamentul de întreținere

În scopul efectuării tratamentului de întreținere, se recomandă o creștere a dozei cu maximum 10 mg o dată. Metadona are o rată de eliminare scăzută, fapt care conduce la o dezvoltare lentă a toleranței, fiecare creștere a dozei putând determina deprimare respiratorie într-un interval de timp de 1-2 săptămâni. Majoritatea pacienților cu tratament de întreținere vor necesita doze de 60 mg - 120 mg pe zi, în scopul efectuării unui tratament eficient și sigur; cu toate acestea, este posibil ca unii pacienți să necesite o doză mai mare. Doze mai mari trebuie administrate numai în cazuri individuale, justificate și numai în cazul în care consumul simultan poate fi exclus. Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice ale metadonei.

Metadona se administrează de obicei o dată pe zi. Dacă se administrează mai frecvent, există risc de acumulare și supradozaj. Doza maximă recomandată este de 150 mg/zi și trebuie administrată numai în cazuri foarte rare (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).

Trecerea la tratamentul cu alte substanțe de substituție

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 treptat la 30-50 mg/zi. Doze mai mari de metadonă pot determina sevraj forțat, din cauza unei legări mai stabile a buprenorfinei pe receptorul μ și a agonismului său parțial. Pentru a evita agravarea sevrăului, inducția cu buprenorfină trebuie întreprinsă atunci când semnele obiective ale sevrăului devin evidente.

Dacă se face trecerea de la levometadonă la metadonă, trebuie avut în vedere un raport de doze de 1:2 (levometadonă:metadonă), respectiv 10 mg clorhidrat de levometadonă corespund unei doze de 20 mg clorhidrat de metadonă (2 ml Methasan).

Unii pacienți pot necesita o ajustare suplimentară a dozei la trecerea de la tratamentul cu levometadonă la cel cu metadonă.

Modificări ale dozei

Modificările dozei trebuie efectuate de medicul responsabil cu continuarea tratamentului, numai după consultarea cu medicul responsabil cu stabilirea dozelor de întreținere.

Reducerea dozei și întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului trebuie întotdeauna efectuată progresiv, dacă este posibil, cu pași mici (cu câte 5 mg – 10 mg clorhidrat de metadonă) pe parcursul mai multor săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului, cu o atenție specială asupra consumului simultan (prelevarea de mostre de urină sub supraveghere).

Întreruperea rapidă a administrării metadonei poate determina apariția simptomelor de sevraj și o scădere a toleranței la opiacee într-un interval de timp foarte scurt.

Dozele mari de opiacee sunt tolerate numai la administrarea de lungă durată. Astfel, pacientul trebuie informat foarte clar asupra toleranței la opiacee și a riscurilor privind recurența, inclusiv asupra riscului privind supradozajul cu efect letal.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți

Utilizarea Methasan nu este recomandată la copii și adolescenți din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Există date disponibile privind utilizarea metadonei la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste, însă nu se pot face recomandări privind dozele.

Pacienți cu vârsta peste 65 ani

Ca urmare a clearance-ului scăzut, pentru prevenirea supradozajului, poate fi necesară reducerea dozei la pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată, poate fi necesară prelungirea intervalului dintre administrările dozei sau reducerea dozei. În cazul bolilor hepatice cronice stabile nu este necesară ajustarea dozei de întreținere (pentru informații suplimentare vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Paciente gravide

Pentru pacientele gravide poate fi necesară administrarea dozei de două ori pe zi, din cauza accelerării metabolizării prin inducție enzimatică, scăderii absorbției și clearance-ului crescut (pentru informații suplimentare vezi pct. 4.6).

Mod de administrare

Administrare orală.

Methasan

Methasan poate fi diluat cu solvenți conservați și vâscoși în proporții liber selecționate sau cu apă purificată în proporție de până la 1:3 (1 parte concentrat și până la 2 părți apă purificată). Pentru consumul imediat, concentratul poate fi diluat cu apă sau sucuri de fructe (de exemplu suc de mere sau portocale, cu excepția sucului de grapefruit – vezi pct. 4.5), (vezi pct. 6.6). Ambalajul include o seringă gradată (pentru mărimile de ambalaj de 100, 150, 300, 500 ml) sau o cupă de măsurare gradată (pentru mărimea de ambalaj de 1000 ml) pentru măsurarea dozei necesare.

Pentru a evita confuziile, pe flacoanele utilizate trebuie înscrise solvenții și concentrațiile diluțiilor exprimate în mg/ml, inclusiv data preparării.

Trebuie avut în vedere ca doza zilnică să fie administrată sub supraveghere și control vizual (de exemplu, într-o farmacie), în conformitate cu reglementările ghidurilor naționale, cu excepția cazului în care recomandările ghidurilor naționale sunt diferite. Medicul trebuie să informeze pacientul că administrarea orală este singura cale de administrare autorizată și sigură a acestui medicament. În plus, el trebuie să sublinize posibilele consecințe ale abuzului.

[În cazul prescrierii la domiciliu, medicul trebuie să se asigure că:

- riscurile pentru pacient și pentru alte persoane rezultate din prescrierea la domiciliu sunt excluse, pe cât posibil
- pacientul utilizează medicamentul de substituție prescris exact așa cum i-a fost recomandat

Prescrierea la domiciliu trebuie întreruptă imediat dacă medicamentul este utilizat în mod eronat de către pacient.]

Durata tratamentului este în conformitate cu scopul terapeutic stabilit, cu progresul tratamentului de substituție și cu necesitățile individuale ale pacientului.

Durata tratamentului poate varia de la administrarea pe termen scurt a medicamentului (de exemplu tratamentul de substituție în cazul pacienților dependenți de droguri internați în spital) la administrarea pe termen lung a acestuia.

Instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare sunt furnizate în secțiunea 6.6.

4.3. Contraindicații

Acest medicament nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- astm bronșic sever sau alte afecțiuni asociate cu obstrucție bronșică
- insuficiență a centrului respirator și a funcției respiratorii moderată până la severă
- prelungire a intervalului QT, inclusiv sindrom de interval QT prelungit congenital
- ileus paralitic și tulburări abdominale acute.

Ca pentru toate opiaceele, 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.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul trebuie administrat cu deosebită precauție în cazul

- pacienților cu risc crescut: încercările de suicid cu opiacee, în special în combinație cu antidepresive triciclice, alcool și alte deprimante ale sistemului nervos central (SNC) pot face parte din starea clinică specifică dependenței de droguri. Pentru pacienții care prezintă un comportament cu risc crescut persistent, asociat cu o utilizare necontrolabilă a medicamentului, în pofida intervenției farmacoterapeutice adecvate, trebuie avută în vedere o evaluare individuală și o planificare a tratamentului care poate include spitalizarea.
- tulburări abdominale acute. Similar altor μ agonști, tratamentul cu metadonă poate masca diagnosticul sau evoluția clinică în cazul pacienților cu tulburări abdominale acute.

Tulburarea asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

Metadona este un medicament cu potențial primar de dependență și poate provoca dependență în cazul utilizării prelungite și repetate. Pot să apară dependența fizică și psihică, precum și toleranța. Metadona poate produce somnolență și reduce starea de conștiență. Toleranța la aceste efecte poate apărea după administrări repetate.

Întreruperea bruscă a tratamentului poate determina apariția simptomelor de sevraj.

Metadona trebuie utilizată numai de către medici autorizați pentru tratamentul pacienților dependenți de opiacee/opioide, deoarece dozele uzuale utilizate în tratamentul de substituție pot determina intoxicație severă, care poate culmina cu decesul pacienților fără toleranță la opiacee.

Ca și în cazul altor opioide, la administrarea repetată de metadonă se pot dezvolta toleranță, dependență fizică și/sau psihică.

Abuzul sau utilizarea greșită intenționată a Methasan poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de a dezvolta tulburare de consum de opioide este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări legate de consumul de substanțe (inclusiv tulburarea cauzată de consumul de alcool), la consumatorii actuali de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Pacienții vor avea nevoie de monitorizare pentru semne de comportament de căutarea medicamentului (de exemplu, solicitări precoce de re aprovizionare). Aceasta include revizuirea concomitentă a opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO (tulburare asociată consumului de opioide), trebuie luată în considerare consultarea unui specialist în dependență.

Tulburări respiratorii legate de somn

Opiioidele pot provoca tulburări respiratorii legate de somn, inclusiv apnee centrală în somn (ACS) și hipoxemie asociată somnului. Consumul de opioide crește riscul de ACS într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ACS, se ia în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Motilitate gastrointestinală

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

Precauții

Monitorizarea medicală specială este necesară în caz de

- hipotensiune arterială cu hipovolemie,
- tulburări ale tractului biliar,
- afecțiuni intestinale obstructive și inflamatorii,
- hipertrofie a prostatei, cu formare de volum rezidual de urină,
- prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QT (care poate fi cauzată și de administrarea altor medicamente) sau dezechilibre electrolitice, în special hipokaliemie,
- bradicardie clinic semnificativă,
- boală cardiacă avansată sau ischemică,
- antecedente de tulburări de conducere cardiacă,
- tratament cu antiaritmice de clasă I și III,
- sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6),
- afectare a conștienței,
- utilizare concomitentă a altor deprimante ale SNC sau ale funcției respiratorii,
- afecțiuni în care trebuie evitată deprimarea respiratorie,
- presiune intracraniană crescută,

- inițiere sau terminare a unui tratament antiretroviral, deoarece substanțele antiretrovirale pot scădea sau crește concentrațiile de metadonă (vezi pct. 4.5),
- pancreatită,
- tratament concomitent cu inhibitori ai citocromului P450 CYP3A4 (vezi pct. 4.5),
- convulsii,
- hipotiroidism,
- insuficiență adrenocorticală,
- șoc,
- miastenia gravis.

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, pierdere a poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, amețeli sau tensiune arterială mică.

Scădere a valorilor hormonilor sexuali și creștere a valorilor prolactinei

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

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).

Riscuri speciale în cazul pacienților care utilizează tratament de substituție

- Similar altor opioide, metadona are potențial de a induce abuzul și dependența.
- În timpul tratamentului de substituție este necesară efectuarea testelor periodice de urină pentru determinarea prezenței de opiacee (chiar analiza cantitativă), barbiturice, metaqualonă și benzodiazepine și, dacă este nevoie, pentru prezența de cocaină și amfetamine și metabolii acestora; a se vedea reglementările ghidurilor naționale.
- În cazul dozelor zilnice mari, este necesară monitorizarea medicală atentă privind tulburările somatice și mintale.
- Tratamentul cu antagoniști opioizi duce la apariția simptomelor de sevraj.
- Întreruperea tratamentului trebuie întotdeauna efectuată gradual, pentru a evita apariția simptomelor de sevraj (vezi pct. 4.2).

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, pierdere a 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.

Hipoglicemia

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

4.8 și 4.9).

Riscul asociat utilizării concomitente cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamente înrudite acestora:

Pacientul trebuie informat în mod corespunzător că orice administrare concomitentă de Methasan și medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite (alcool etilic, opiacee ilegale, alte deprimante ale SNC cum sunt medicamentele hipnotice sau alte substanțe de substituție) poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces.

Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie de prescriere a Methasan concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu tărie informarea pacienților și a aparținătorilor acestora pentru a fi atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Aritmie cardiacă

Studiile clinice au arătat că prelungirea intervalului QT apare mai puțin frecvent în timpul tratamentului cu metadonă. Prin urmare, există risc pentru dezvoltarea tahicardiei ventriculare polimorfe (Torsada vârfurilor). Monitorizarea ECG este în general recomandată înaintea tratamentului cu metadonă, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT sau în cazul tratamentului concomitent cu medicamente care au potențial de prelungire a intervalului QT. Monitorizarea ECG trebuie repetată la 2 săptămâni după inițierea tratamentului, pentru a demonstra și cuantifica efectul clorhidratului de metadonă asupra intervalului QT. Monitorizarea ECG este recomandată, de asemenea, înaintea unei creșteri a dozei peste 100 mg/zi și la șapte zile după ajustarea treptată a dozei.

Metadona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu risc de apariție a intervalului QT prelungit, și anume în caz de

- antecedente de tulburări ale funcției de conducere cardiacă,
- cardiopatie avansată sau ischemică,
- hepatopatie,
- antecedente familiale de moarte subită,
- dezechilibre electrolitice, cum sunt hipokaliemie, hipomagneziemie,
- tratament concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- tratament concomitent cu medicamente care pot provoca dezechilibre electrolitice,
- tratament concomitent cu inhibitori ai citocromului P450 CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

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 dozele terapeutice uzuale 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 și eozinofilia pot fi exacerbate.

Presiune intracraniană

Efectele deprimante respiratorii ale narcoticelor și capacitatea acestora de a crește presiunea lichidului cefalorahidian pot fi exacerbate în cazul prezenței unor leziuni la nivelul craniului sau presiunii intracraniene crescute preexistente. În plus, opioidele produc reacții adverse care pot masca evoluția clinică a pacienților cu leziuni craniene. Referitor la profilul de eficacitate al metadonei ca și μ agonist, aceasta trebuie utilizată cu prudență și numai dacă acest lucru este considerat esențial pentru

tratamentul acestor pacienți.

Informații suplimentare

Oprirea tratamentului după utilizări repetate sau administrarea unui antagonist de opioide provoacă sindromul de sevraj.

Consumul de metadonă de către pacienții fără toleranță la opioide pune viața în pericol și poate provoca moartea prin stop respirator. Astfel este obligatoriu ca acest medicament să fie păstrat în permanență într-un loc sigur și să nu fie lăsat la vederea și îndemâna copiilor.

Methasan este destinat numai tratamentului de substituție și administrării orale. Administrarea intravenoasă abuzivă de Methasan poate duce la reacții adverse grave, cu potențial letal.

Consumul concomitent

Abuzul de droguri, alcool și medicamente în timpul tratamentului de substituție poate pune viața în pericol și trebuie evitat prin toate mijloacele. Dacă este necesar, trebuie efectuate regulat teste de urină, pentru a determina un potențial consum concomitent de alte droguri ilegale.

Durerea și comorbiditățile în timpul tratamentului de substituție

- Efectul de ameliorare a durerii indus de metadonă poate masca simptomele unei posibile comorbidități. Pacienții trebuie informați sau monitorizați adecvat dacă este necesar.
- În cazul apariției durerii în timpul tratamentului de substituție, este necesară administrarea suplimentară de analgezice, după verificarea corelației somatice (dacă este posibil, acordarea de asistență în cadrul unui centru specializat).
- Se recomandă reducerea dozei în cazul pacienților vârstnici, pacienților cu afecțiuni renale și al celor cu afecțiuni hepatice cronice severe sau în cazul pacienților cu o stare generală proastă (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Nu există suficiente date disponibile privind siguranța și eficacitatea utilizării Methasan la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani. Există experiență în ceea ce privește tratamentul adolescenților cu vârsta de 15 ani și peste.

Acest medicament conține **parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil** care pot determina reacții alergice, inclusiv reacții de tip întârziat.

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. De asemenea, efectul farmacodinamic al metadonei poate fi 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, carbamazepină, fenitoină, nevirapină, rifampicină, efavirenz, amprenavir, spironolactonă, dexametazonă, *Hypericum perforatum* (sunătoare) pot induce metabolizarea hepatică. De exemplu, la pacienții tratați cu metadonă (35 mg - 100 mg pe zi) valorile medii ale concentrației plasmatice maxime și ASC au scăzut cu 48 % și, respectiv, cu 57 % după trei săptămâni de tratament concomitent cu efavirenz 600 mg pe zi, Consecințele inducției enzimatice sunt mai marcate dacă inductorul este administrat după ce a început

tratamentul cu metadonă. Ca urmare a acestor interacțiuni au fost raportate simptome de sevraj; prin urmare, poate fi necesară creșterea dozei de metadonă. Dacă se întrerupe tratamentul cu un inductor al CYP3A4, doza de metadonă trebuie redusă.

Inhibitori ai enzimei CYP3A4: metadona 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, delavirdină, claritromicină, telitromicină, eritromicină, ciprofloxacina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, suc de grepfruit, cimetidină, fluoxetină, fluvoxamină, nefazodonă) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de metadonă. În cazul administrării concomitente de fluvoxamină s-a demonstrat o creștere cu 40 - 100 % a raportului dintre concentrațiile plasmatice și doza de metadonă. Dacă aceste medicamente sunt prescrise la pacienți care urmează tratamentul cu metadonă, trebuie avut în vedere riscul de supradozaj.

Medicamente care afectează aciditatea urinei: metadona este o bază slabă. Substanțele care acidifică urina (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 plasmatice ale metadonei. Când ritonavir a fost administrat în monoterapie, s-a observat o creștere de două ori a ASC a metadonei. Metadona crește concentrațiile plasmatice ale zidovudinei (un analog nucleozidic) când zidovudina este administrată atât oral, cât și intravenos. Acest efect este mai evident după administrarea orală, decât după administrarea intravenoasă a zidovudinei. Aceste observații sunt probabil determinate de inhibarea glucuronoconjugării zidovudinei, însoțită 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 sevraj la opioide în timpul administrării concomitente (cefalee, mialgie, fatigabilitate și iritabilitate).

Didanozină și stavudină: metadona întârzie absorbția și crește metabolizarea la nivelul primului pasaj a stavudinei și didanozinei, ceea ce duce la scăderea biodisponibilității stavudinei și didanozinei.

Metadona poate crește de două ori concentrațiile plasmatice ale desipraminei.

Administrarea concomitentă a Methasan cu metamizol, care este un inductor al enzimelor metabolizatoare, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4, poate determina o reducere a concentrațiilor plasmatice de Methasan, cu o scădere potențială a eficacității clinice.

Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizol și Methasan sunt administrate concomitent; răspunsul clinic și / sau concentrațiile plasmatice ale medicamentului trebuie monitorizate, după caz.

Tratamentul concomitent pentru infecția cu virusul Hepatitei C:

În cadrul studiilor clinice s-a constatat că telaprevir a redus semnificativ concentrația plasmatică maximă a metadonei.

Canabidiol: administrarea concomitentă de canabidiol poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de metadonă.

Interacțiuni farmacodinamice

Antagoniști opioizi: naloxona și naltrexona contracarează efectele metadonei și induc sindromul de sevraj. În mod similar, și buprenorfina poate declanșa simptomele de sevraj.

Medicamente anestezice, sedative/hipnotice cum sunt benzodiazepinele sau medicamente înrudite (de exemplu, alte opioide, alcool, barbiturice, cloralhidrat și clormetiazol, anxiolitice, antipsihotice, antihistaminice de primă generație și antidepresive triciclice):

Utilizarea concomitentă de opioide cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamente înrudite crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, comă și deces, din cauza efectului deprimant suplimentar asupra SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4). Medicamentele antipsihotice pot crește efectele sedative și hipotensive ale metadonei.

Utilizarea concomitentă de opioide și gabapentinoide (gabapentin și pregabalin) crește riscul de supradoză cu opioide, deprimare respiratorie și deces.

Inhibarea peristaltismului: administrarea concomitentă a metadonei cu medicamente care inhibă peristaltismul (loperamidă și difenoxilat) poate duce la constipație severă și creștere a efectelor deprimante asupra SNC. Administrarea concomitentă a opioidelor cu antimuscarinice poate duce la constipație severă sau ileus paralytic, în special în cazul administrării pe termen lung.

Prelungirea intervalului QT: metadona nu trebuie administrată concomitent cu medicamente care pot prelunge intervalul QT, cum sunt antiaritmice (sotalol, amiodaronă și flecainidă), antipsihotice (tioridazină, haloperidol, sertindol, fenotiazine și ziprasidonă), antidepresive (paroxetină, sertralină) sau antibiotice (eritromicină, claritromicină, levofloxacină, moxifloxacină).

Medicamentele serotonergice: poate să apară sindrom serotonergic la administrarea concomitentă de metadonă cu petidină, inhibitori de monoaminoxidază (MAO) și substanțe serotonergice, cum sunt inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), inhibitor selectiv al recaptării serotoninei și noradrenalinei (ISRSN) și antidepresivele triciclice (ATC). Simptomele sindromului serotonergic pot include modificări ale statusului mental, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Inhibitori ai MAO: administrarea concomitentă a inhibitorilor MAO poate duce la creșterea inhibării SNC, hipotensiune arterială gravă și/sau apnee.

Analgezice: efectul analgezic al tratamentului de substituție poate fi insuficient în cazul pacienților cărora li se administrează o doză stabilă de metadonă și care prezintă traume fizice, durere postoperatorie sau alte forme de durere acută.

Acestor pacienți trebuie să li se administreze analgezice, incluzând opioide care sunt indicate în cazul altor pacienți care prezintă dureri similare.

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 administrări mai frecvente decât în cazul altor pacienți, care nu prezintă toleranță.

Interacțiuni privind investigațiile diagnostice/de laborator

Studii privind evacuarea gastrică: opioidele pot întârzia evacuarea gastrică, modificând astfel rezultatele analizelor.

Imagistica hepatobiliară prin utilizarea de tehniciu Tc 99m-disofenin: distribuția tehniciului 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 plasmatiche ale amilazei sau lipazei: concentrațiile plasmatiche ale amilazei sau lipazei pot fi crescute, deoarece analgezicele opioide pot provoca contracția 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 urinare de sarcină.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate doar pentru adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Metadona traversează placenta.

Utilizarea metadonei în timpul sarcinii trebuie strict indicată și însoțită de o monitorizare adecvată, de preferat într-un centru medical specializat.

Utilizarea cronică în timpul sarcinii poate duce la obișnuință și dependență a fătului, precum și la simptome de sevraj, deprimare respiratorie și greutate mică a nou-născutului. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În timpul sarcinii trebuie asigurate un tratament de substituție adecvat și prevenirea simptomelor de sevraj, pentru a minimiza afectarea fătului. Din cauza inducției enzimactice, în timpul sarcinii poate fi necesară creșterea dozei. Pentru binele fătului, este recomandabil să se divizeze doza zilnică, pentru a preveni atingerea concentrațiilor plasmatiche maxime și pentru a compensa degradarea accelerată a metadonei, prevenind astfel simptomele de sevraj. Scăderea dozei sau întreruperea tratamentului în timpul sarcinii trebuie efectuate întotdeauna sub monitorizarea atentă a mamei și numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc.

Întreruperea administrării medicamentului la nou-născut trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă adecvată, destinată copiilor, deoarece tratamentul cu metadonă poate determina atât obișnuință și dependență a fătului, cât și simptome de sevraj la nou-născut, care necesită tratament.

Aproximativ 60-80% dintre nou-născuți necesită tratament în cadrul unui spital din cauza sindromului de abținere al nou-născuților. Ajustarea dozei (în special scăderea dozei) poate fi necesară în primele 1-2 săptămâni după naștere.

Alăptarea

Metadona este excretată în laptele matern în concentrații 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 este exclusă orice utilizare continuată a substanțelor ilicite. Dacă se ia în considerare alăptarea, doza de metadonă trebuie să fie cât mai scăzută posibil. Medicii prescriptori trebuie să sfătuiască femeile care alăptează să își monitorizeze sugarul, pentru a depista o posibilă sedare și eventuale dificultăți la 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 abținere neonatală. Dacă este necesară întreruperea alăptării, aceasta trebuie făcută treptat, deoarece înțărirea bruscă poate amplifica simptomele de sevraj ale sugarului.

În studii pe termen lung s-au utilizat doze de 25-110 mg metadonă în timpul perioadei de alăptare. Concentrațiile metadonei sunt în general scăzute în laptele uman și cresc în primele 30 zile.

Fertilitatea

Metadona nu pare să afecteze fertilitatea la femei.

Studiile efectuate la bărbați aflați în tratament de întreținere cu metadonă au demonstrat faptul că metadona reduce concentrația plasmatică de testosteron și determină o scădere marcată a volumului ejaculării și a motilității spermatozoizilor. Numărul de spermatozoizi la subiecții cărora li s-a administrat metadonă a fost dublu față de subiecții control, dar acest fapt reflectă lipsa diluării lichidului seminal.

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

Deoarece funcțiile motorii și cognitive nu sunt afectate în timpul unui tratament de substituție stabil, în general, metadona nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje trebuie să fie decisă de medicul care îl supraveghează, ținând cont de reacția individuală și de doza administrată.

Participarea activă în trafic nu este recomandată la începutul tratamentului sau în timpul perioadei de stabilire a dozei, dacă apar simptome de sevraj sau în cazul consumului concomitent de substanțe care afectează funcția cognitivă.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la metadonă sunt în general aceleași cu cele determinate de alte opioide, cel mai frecvent fiind raportate greață și vărsături. Aceste reacții adverse au fost observate la aproximativ 20% dintre pacienții care urmează tratament cu metadonă în ambulator, unde supravegherea administrării este deseori nesatisfăcătoare.

Administrarea pe termen lung a metadonei poate duce la dependență de tip morfinic. Sindroamele de sevraj sunt similare celor observate în cazul morfinei și heroinei, dar sunt mai puțin intense, însă 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 fost raportate 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, hipoglicemie
Tulburări psihice	Frecvente	Euforie, halucinații
	Mai puțin frecvente	Disforie, agitație, insomnie, dezorientare, libido scăzut

	Cu frecvență necunoscută	Dependență
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	Pierdere a auzului
Tulburări cardiace	Rare	Bradicardie, palpitații, cazuri de prelungire a intervalului QT și torsada vârfulor 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, uscăciune la nivelul mucoasei nazale, deprimare respiratorie, în special la doze mari
	Rare	Stop respirator
	Cu frecvență necunoscută	Sindromul de apnee centrală în somn
Tulburări gastrointestinale	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 în cazuri mult mai puțin frecvente urticarie hemoragică
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 extremităților inferioare, astenie, edem, hipotermie
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere în greutate

Referințe

În timpul administrării pe termen lung a metadonei, cum este în cazul tratamentului de întreținere, reacțiile adverse scad succesiv și progresiv pe parcursul unei perioade de câteva săptămâni. Cu toate acestea, constipația și transpirația accentuată rămân adesea permanente.

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

Intoxicații la pacienți fără toleranță la opiacee

Intoxicații care pot pune viața în pericol pot apărea chiar și la concentrații mai scăzute decât cele utilizate în tratamentul de substituție, în particular la pacienți fără toleranță la opiacee (în special la copii). La adulții fără toleranță la opiacee, intoxicațiile pot apărea la doze de aproximativ 20 mg clorhidrat de metadonă.

Copii și adolescenți

La copii cu vârsta de până la 5 ani intoxicațiile pot apărea la doze de aproximativ 1 mg, iar la copii mai mari, începând de la aproximativ 3 mg.

Semne și simptome ale utilizării excesive de metadonă

Interacțiunile dintre formarea și continuitatea toleranței la opioide și doza de clorhidrat de metadonă pot fi complexe. Se recomandă scăderea dozei dacă pacienții prezintă semne și simptome de utilizare excesivă a clorhidratului de metadonă, caracterizate prin “senzații ciudate”, abilitate scăzută de concentrare, somnolență și posibilitatea de amețeli la ridicarea în picioare.

Simptomele supradozajului

Supradozajul se caracterizează prin deprimare respiratorie (scădere a frecvenței respiratorii și/sau a volumului respirator, respirație Cheyne-Stokes, cianoză), somnolență extremă cu evoluție spre stupor sau comă, mioză, relaxare a musculaturii scheletice, tegumente reci și umede și, uneori, bradicardie și hipotensiune arterială. Intoxicația gravă, în special ca urmare a administrării pe cale intravenoasă, poate cauza stop respirator, colaps circulator, stop cardiac și deces. S-a raportat hipoglicemie.

Leucoencefalopatia toxică a fost observată în cadrul supradozajului cu metadonă.

Tratamentul supradozajului

Dacă sunt necesare, măsurile de urgență sau intervențiile specifice terapiei intensive (de exemplu intubare și ventilație asistată sau controlată) trebuie inițiate imediat. Poate fi necesară administrarea de antagoniști narcotici (de exemplu naloxonă) pentru a trata simptomele de intoxicație. Doza pentru fiecare antagonist narcotic diferă (trebuie ținut cont de recomandările producătorului!). În mod special trebuie avut în vedere faptul că metadona are efect deprimant asupra respirației de lungă durată (36 - 48 ore), în timp ce antagoniștii acționează timp de 1 - 3 ore. După remisia efectului antagonist pot fi necesare injectări suplimentare. Pot fi necesare măsuri de prevenire a scăderii temperaturii corporale și terapie de substituție volemică.

La persoane cu dependență fizică față de opioide, administrarea unei doze uzuale de antagonist narcotic va precipita un sindrom de sevraj acut. Astfel, administrarea unui antagonist la aceste persoane trebuie evitată, dacă este posibil. Dacă, totuși, administrarea este necesară pentru tratamentul unei deprimări respiratorii severe, aceasta trebuie efectuată cu mare prudență.

În cazul intoxicației orale cu metadonă, trebuie efectuat lavajul gastric numai după tratamentul cu antagoniști narcotici.

În cazul lavajului gastric, dar și înainte de administrarea antagoniștilor narcotici, trebuie acordată o importanță deosebită protecției tractului respirator, prin intubare (poate fi posibilă inducerea emezei).

Clorhidratul de metadonă nu poate fi dializat.

Întreruperea tratamentului cu clorhidrat de metadonă

Dacă doza de clorhidrat de metadonă prescrisă este prea mică, în intervalul de administrare a dozelor de 24 de ore pot apărea simptome de sevraj (congestie nazală, simptome abdominale, diaree, dureri musculare, anxietate). Medicii care supraveghează tratamentul trebuie să fie conștienți de faptul că doza poate fi schimbată dacă pacienții acuză simptome de sevraj.

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 μ . Metadona prezintă afinitate minimă pentru receptorii κ și δ . S-a dovedit că metadona este un agonist al NMDA, însă nu se cunoaște relevanța clinică a acestui fapt.

Efecte farmacodinamice

Prin activarea receptorului opioid μ , metadona inhibă transmisia sinaptică la nivelul SNC, precum și la nivelul plexului mienteric.

Acțiunile farmacologice ale metadonei sunt similare cu cele ale morfinei. Aceste acțiuni au ca efect analgezia, deprimarea respiratorie, suprimarea tusei, greața și vărsăturile, constipația, retenția urinară (din cauza scăderii motilității musculaturii netede și creșterii tonusului) și constricția pupilară (mioza). Dependența fizică și simptomele de sevraj apar mai lent decât în cazul morfinei sau al heroinei. Metadona poate suprima simptomele de sevraj care apar la întreruperea altor opiacee puternice. Poate să apară toleranță la efectele medicamentului, cu excepția constipației și a miozei.

Efectul apare la 30-60 minute după administrarea orală sau la 10-20 minute după administrarea parenterală.

Deși după administrarea parenterală efectul se instalează mai repede, el durează mai mult după administrarea orală, persistând 6-8 ore. Efectul poate fi prelungit până la 22-48 ore în cazul pacienților cu dependență fizică și al pacienților cărora li se administrează repetat clorhidrat de metadonă. Efectele deprimării respiratorii pot persista 36-48 ore după supradozaj.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Metadonă aparține opioidelor liposolubile și este bine absorbită de la nivelul tractului gastrointestinal, dar este supusă extensiv metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic. Biodisponibilitatea este de peste 80%.

Distribuție

Metadonă 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 metadonă este neobișnuită, în sensul că există o legare extensivă de proteinele tisulare și un transfer relativ lent între aceste rezervoare tisulare și plasmă. Metadonă se excretă în transpirație și poate fi regăsită în salivă, laptele uman și sângele din cordonul ombilical.

Metabolizare

Metadonă este metabolizată în principal la nivel hepatic prin N-demetilare. Până în prezent au fost identificați 32 de metaboliți; cu toate acestea, numai 2% din doza administrată corespunde la doi metaboliți activi din punct de vedere farmacologic. Studiile indică faptul că timpul necesar atingerii stării de echilibru este foarte variabil, variind de la 1 zi la câteva săptămâni. În timpul tratamentului, clearance-ul metadonă este accelerat ca urmare a auto-inducerii metabolizării prin intermediul CYP3A4.

Eliminare

Eliminarea clorhidratului de metadonă și a metaboliților săi are loc pe cale renală și biliară. Timpul de înjumătățire mediu este de 25 ore (13-47 ore), însă variază foarte mult între indivizi. La doze mari, eliminarea renală constituie mecanismul principal de eliminare; după administrarea de doze >160 mg, se recuperează aproximativ 60% din clorhidratul de metadonă sub formă nemodificată. Efectele cumulative, precum și eliminarea prelungită se explică prin afinitatea mare a metadonă față de țesuturi.

Eliminarea renală depinde foarte mult de pH și crește odată cu scăderea pH-ului urinei. 10-45% din cantitatea totală recuperată este eliminată pe cale biliară. De asemenea, metaboliții se regăsesc și în transpirație.

Clorhidratul de metadonă nu poate fi dializat.

Nu există risc de acumulare în caz de anurie, deoarece eliminarea are loc exclusiv prin materiile fecale.

Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

A fost administrat oral clorhidrat de metadonă la șobolani, pe o perioadă de 80 de săptămâni, cu creșteri progresive de 5, 10 sau 15 mg/kg corp și zi. Tratamentul cu clorhidrat de metadonă a dus la o creștere a activității N-demetilazei. Acest efect se presupune că este un mecanism de adaptare al hepatocitelor la metabolizarea clorhidratului de metadonă.

Incidența toxicității acute a fost investigată la maimuțe sănătoase (6 animale și 6 animale control) cărora li s-a administrat o doză de metadonă stabilă, moderată, . După 13-28 săptămâni de tratament continuu, la 4 din cele 6 maimuțe a apărut o reacție toxică acută, cu potențial letal, la o doză de

întreținere de clorhidrat de metadonă tolerată anterior (15 mg/kg corp și zi). Această reacție s-a caracterizat prin deprimare nervoasă și respiratorie pronunțată. Cu toate acestea, la om nu s-au observat reacții comparabile de moarte subită în timpul administrării continue de doze de clorhidrat de metadonă.

Patogenia exactă privind afectarea cronică a ficatului observată la pacienții dependenți de opioide în timpul tratamentului de întreținere de lungă durată rămâne neclară. Analiza exactă este îngreunată de faptul că marea majoritate a pacienților abuzează de mai mult de o substanță. În ciuda potențialului hepatotoxic al metadonei, trebuie luați în considerație diferiți alți factori responsabili de afectarea hepatică: infecțiile cu hepatită B și C, precum și abuzul concomitent de alcool etilic și multiple substanțe. Studiile pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că alcoolul etilic poate potența direct hepatotoxicitatea heroinei și metadonei.

Potențial mutagen și tumorigen

Studiile *in vitro* și *in vivo* au furnizat rezultate contradictorii în ceea ce privește genotoxicitatea metadonei, cu indice scăzut de potențial clastogen. Totuși, din datele disponibile nu se poate realiza o evaluare a riscului pentru utilizarea clinică.

Studiile pe termen lung la șobolani și șoareci nu demonstrează potențialul carcinogen al metadonei.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Administrarea la șobolani a unei doze de 20 mg metadonă/kg corp și zi timp de 5 zile a dus la scăderea masei prostatei, veziculelor seminale și testiculelor. Puii proveniți din șobolani masculi tratați cu metadonă (până la 38 mg/kg corp și zi) au prezentat o rată a mortalității neo-natale de până la 74%.

Puii femelelor șobolan cu dependență la metadonă au prezentat întârziere a creșterii post-natale a creierului, greutate corporală scăzută și mortalitate neonatală crescută.

Puii masculi proveniți din femele de șobolan tratate cu metadonă din ziua 14 până în ziua 19 a gestației au prezentat o importantă scădere a nivelului de testosteron din sânge (este posibil antagonismul cu naloxona).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Parahidroxibenzoat de propil (E216)
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

După prima deschidere a flaconului, perioada de valabilitate a concentratului, inclusiv a adaptorului și a seringii gradate: 6 luni [100 ml, 150 ml, 300 ml și 500 ml].

După prima deschidere a flaconului, perioada de valabilitate a concentratului: 6 luni [1000 ml]

Perioada de valabilitate după diluarea cu solvenți conservați și vâscoși (în proporții selectate în mod liber) sau cu apă purificată (în proporție de până la 1:3; o parte concentrat plus 2 părți apă purificată): 3 luni, la temperaturi sub 25°C.

Perioada de valabilitate după diluarea cu apă sau sucuri de fructe: până la 24 ore, la temperaturi sub 25°C.

A se păstra soluțiile diluate în flacoane din sticlă de culoare brună sau protejate de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a flaconului și după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună de tip III, cu capac de culoare albă (polipropilenă și polietilenă), prevăzut cu inel de siguranță și disc de sigilare, seringă gradată (polipropilenă și polietilenă) pentru administrare orală și adaptor pentru flacon (polietilenă) [100 ml, 150 ml, 300 ml și 500 ml] sau cu o cupă de măsurare gradată (polipropilenă) [1000 ml]. Seringa are gradații de 0,25 ml (corespunzător la 2,5 mg clorhidrat de metadonă). Cupa de măsurare are gradații de 0,5 ml (corespunzător la 5,0 mg clorhidrat de metadonă).

Methasan 10mg/ml concentrat pentru soluție orală este disponibil în ambalaje a 100 ml, 150 ml, 300 ml, 500 ml și 1000 ml.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Methasan 10 mg/ml concentrat pentru soluție orală:

[Pentru utilizare la domiciliu] medicamentul poate fi diluat cu solvenți conservați și vâscoși în proporții selectate în mod liber.

Pentru utilizare imediată, medicamentul poate fi diluat cu apă sau sucuri de fructe (de exemplu suc de mere sau portocale, cu excepția sucului de grapefruit – vezi pct. 4.5), în proporții selectate în mod liber.

Densitatea Methasan este de 1,00 g/ml la 20°C.

Pentru a evita confuzia, solvenții și concentrațiile diluțiilor exprimate în mg/ml, inclusiv data preparării soluției trebuie înscrise pe flaconul din sticlă utilizat.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13526/2020/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023