

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methadone Hydrochloride Molteni, 1 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml syropu zawiera 400 mg sacharozy, 100 mg glicerolu i 0,5 mg sodu benzoesu (E 211).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Klarowny, bezbarwny lub lekko żółty płyn o smaku cytrynowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uzależnienie

Dawka początkowa 15 mg do 20 mg metadonu chlorowodoru raz na dobę jest zazwyczaj wystarczająca do zniesienia objawów abstynencyjnych.

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

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

Ból

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

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Methadone Hydrochloride Molteni należy ustalić razem z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania leczenia i cele leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia kontakt lekarza z pacjentem powinien być częsty, w celu oceny konieczności kontynuacji leczenia, rozważenia przerwania leczenia lub w razie konieczności, modyfikacji dawki. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta metadonem, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby uniknąć objawów odstawienia (patrz punkt 4.4). Jeśli nie ma odpowiedniego uśmierzania bólu, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji na lek i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Pacjenci szczególnego ryzyka

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

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykosteroidowej. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Oddziaływanie ze środkami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

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

Mogą wystąpić: depresja, głęboka sedacja lub śpiączka.

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Metadon jest opiodowym lekiem przeciwbólowym i sam w sobie jest wysoce uzależniający. Ma długi okres półtrwania i dlatego może dochodzić do jego kumulacji. Podawanie pojedynczej dawki uśmierzającej objawy może, w przypadku codziennego stosowania, prowadzić do kumulacji i możliwości zgonu.

Jak w przypadku innych opioidów, w wyniku wielokrotnego podawania metadonu może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

Podczas stosowania w leczeniu bólu wielokrotne podawanie produktu leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni może prowadzić do zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami może zwiększać ryzyko rozwoju OUD.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Methadone Hydrochloride Molteni i w trakcie leczenia należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy poinformować pacjenta o ryzyku i objawach z OUD. Pacjenta należy pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli zaobserwuje wystąpienie takich objawów.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów jest zwiększone u pacjentów, u których w przeszłości lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) występowały zaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów, u których w przeszłości występowały inne zaburzenia psychiczne (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Będzie konieczna stała obserwacja pacjenta w celu wykrycia, czy nie występują zachowania związane z poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne zgłaszanie próśb o uzupełnienie dawki). Obejmuje to przegląd jednoczesnego stosowania opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Lęk

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

Przeczulica

Podobnie jak po zastosowaniu innych opioidów, w razie niewystarczającego uśmierzania bólu w reakcji na zwiększenie dawki, należy rozważyć możliwość występowania hiperalgezji wywołanej stosowaniem opioidu. Może być wskazane zmniejszenie dawki lub weryfikacja sposobu leczenia.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków do nich podobnych:

Jednoczesne stosowanie Methadone Hydrochloride Molteni i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków do nich podobnych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na opisane ryzyka jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, dla których nie są dostępne inne metody leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu Methadone Hydrochloride Molteni jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę oraz możliwie najkrótszy czas leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem występowania oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W tym względzie stanowczo zaleca się poinformowanie pacjentów oraz ich opiekunów, aby mieli świadomość możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Zmiany patologiczne w obrębie OUN i podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

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

Astma i inne choroby układu oddechowego

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

Ostre objawy brzuszne

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Metadon może spowodować zaburzenia czynności i skurecz zwieracza Oddiego, zwiększając ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego metadon należy podawać ostrożnie pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

Działanie hipotensyjne

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

Obniżony poziom hormonów płciowych i podwyższony poziom prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się z obniżeniem poziomu hormonów płciowych i podwyższeniem poziomu prolaktyny. Wśród objawów można wymienić zmniejszenie libido, impotencję lub brak miesiączki.

Stosowanie u pacjentów leczonych ambulatoryjnie

U pacjentów leczonych ambulatoryjnie metadon może wywołać niedociśnienie ortostatyczne.

Stosowanie antagonistów opioidowych

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

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

Odstęp QT

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

- z zaburzeniami przewodzenia w wywiadzie;
- z zaawansowaną chorobą serca, w tym chorobą niedokrwienną;
- z chorobą wątroby;

- z historią nagłych zgonów w rodzinie;
- z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipomagnezemia);
- leczonych jednocześnie lekami wydłużającymi odstęp QT;
- leczonych jednocześnie lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe;
- leczonych jednocześnie lekami, które hamują aktywność cytochromu P450 CYP3A4.

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

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

Hipoglikemia

Hipoglikemię zaobserwowano w kontekście przedawkowania metadonu lub zwiększenia dawki.

Zaleca się regularne monitorowanie stężenia cukru we krwi podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.8 i punkt 4.9).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Methadone Hydrochloride Molteni zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy – nie powinni przyjmować tego leku. Produkt leczniczy zawiera glicerol – lek może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne:

Inhibitory glikoprotein P

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

Induktory izoenzymu CYP3A4

Metadon jest metabolizowany przez izoenzym cytochromu CYP3A4.

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

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

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

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

Inhibitory izoenzymu CYP3A4

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

Dydanozyna i stawudyna

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

Zydowudyna

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

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

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

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

Metamizol

Jednoczesne podawanie metadonu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może skutkować zmniejszeniem stężenia metadonu w osoczu, potencjalnie zmniejszając jego skuteczność kliniczną. Dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania metamizolu i metadonu. W razie potrzeby należy kontrolować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie produktu leczniczego.

Leki przeciwretrowirusowe – inhibitory proteazy

Leki przeciwretrowirusowe mogą spowalniać metabolizm metadonu na kilku etapach.

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

Efawirenz

Efawirenz zwiększa metabolizm metadonu, modyfikując aktywność enzymatyczną układu cytochromu P450 3A4. Po trzytygodniowym podawaniu efawirenzu obserwowano zmniejszenie maksymalnego osoczowego stężenia i wartości AUC metadonu o odpowiednio, 48% i 57%. Zgłaszano występowanie zespołu odstawienia u leczonych metadonem pacjentów, którym podawano efawirenz. Zespół występował zwykle po 2 tygodniach stosowania efawirenz i utrzymywał się przez okres do 28 dni. Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenz konieczne może okazać się dostosowanie dawki.

Środki zmniejszające pH moczu

Pod względem budowy chemicznej metadon należy do słabych zasad.

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

Interakcje farmakodynamiczne:

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

Leki o mieszanym działaniu agonistyczno-antagonistycznym (butorfanol, nalbufina, pentazocyna) mogą częściowo znosić działanie metadonu – działanie przeciwbólowe, hamowanie czynności ośrodka oddechowego i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne stosowanie metadonu i leków tej grupy może również potęgować działanie na OUN i układ oddechowy oraz nasilać działanie hipotensyjne. Działanie addytywne lub antagonistyczne zależy od dawkowania i jest najczęściej obserwowane w przypadku małych lub umiarkowanych dawek metadonu. U osób długotrwale otrzymujących leki tej grupy może wystąpić zespół odstawienia. Ponieważ leki o działaniu hamującym czynność OUN mogą potęgować depresję ośrodka oddechowego, podczas stosowania w terapii skojarzonej z metadonem konieczne może być zmniejszenie dawki jednego lub obu leków.

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

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

Oktreotyd może zmniejszać działanie przeciwbólowe metadonu i morfiny.

Alkohol: może wywoływać ciężką depresję oddechową i niedociśnienie tętnicze.

Leki serotoninerгіczne

Zespół serotoninerгіczny może wystąpić podczas jednoczesnego podawania metadonu z inhibitorami petydyny, monoaminooksydazy (MAO) i czynników uwalniających serotoninę, takich jak selektywny inhibitor wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitor wychwytu noradrenaliny (SNRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA). Objawy zespołu serotoninerгіcznego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego, nieprawidłowości nerwowo-mięśniowe i (lub) zaburzenia przewodu pokarmowego.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub leki do nich podobne:

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami do nich podobnymi zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

Kannabidiol

Jednoczesne podawanie kannabidiolu może prowadzić do zwiększenia stężenia metadonu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Methadone Hydrochloride Molteni syrop 1 mg/ml nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania metadonu. Niektóre badania obserwacyjne wykazały występowanie wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju układu nerwowego u dzieci urodzonych przez kobiety leczone w okresie ciąży metadonem z powodu zaburzeń związanych z używaniem opioidów. Jednak ze względu na ograniczenia badań oraz wpływ czynników zakłócających związanych - matczyńskich, rodzinnych i społeczno-środowiskowych związanych z zaburzeniami będącymi następstwem używania opioidów, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu metadonu. Podawanie metadonu w okresie ciąży może spowodować śmierć płodu, niską masę urodzeniową, niewydolność oddechową, zespół odstawienia i zaburzenia rozwojowe u dziecka.

Laktacja

Metadon jest wydzielany w mleku matki w małych ilościach. Podczas podejmowania decyzji o zaleceniu karmienia piersią należy wziąć pod uwagę kliniczną poradę specjalistyczną i rozważyć, czy kobieta otrzymuje stałą dawkę podtrzymującą metadonu i czy nadal stosuje nielegalne substancje. Jeśli rozważa się karmienie piersią, dawka metadonu powinna być jak najmniejsza. Lekarze przepisujący leki powinni doradzać kobietom karmiącym piersią, aby monitorowały niemowlę w celu zauważenia występowania sedacji i trudności w oddychaniu oraz aby w razie ich wystąpienia zwracały się o natychmiastową pomoc lekarską. Chociaż ilość metadonu wydzielanego w mleku matki nie jest wystarczająca do pełnego stłumienia objawów odstawienia u niemowląt karmionych piersią, może ona osłabić nasilenie zespołu abstynencji noworodków. Jeżeli konieczne jest przerwanie karmienia piersią,

należy to robić stopniowo, ponieważ nagłe odstawienie od piersi może nasilić objawy odstawienia u niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

Należy o tym poinformować pacjentów.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określono następująco (wg klasyfikacji MedDRA):

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

Inne reakcje niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Euforia, dysforia, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja
	Niezbyt często	Zmniejszenie libido
	Częstość nieznana	Uzależnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Oslabienie
	Niezbyt często	Ból głowy, krótkotrwała utrata przytomności
Zaburzenia oka	Często	Zwężenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	Rzadko	Tachykardia lub bradykardia, skurcze dodatkowe i zaburzenia rytmu. Po dużych dawkach mogą wystąpić częstoskurcze typu <i>torsade de pointes</i> .
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Spadek ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Depresja oddechowa
	Częstość nieznana	Zespół ośrodkowego bezdechu sennego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty i nudności
	Często	Zaparcia

	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Częstość nieznana	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Skurcze dróg żółciowych
	Częstość nieznana	Zaburzenia czynności zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd, pokrzywka, inne reakcje skórne, obrzęk i rzadziej pokrzywka krwotoczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu i trudności w oddawaniu moczu, działanie antydiuretyczne
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Zgłoszono przypadki hipoglikemii. Po przedawkowaniu metadonu obserwowano występowanie toksycznej leukoencefalopatii.

Leczenie przedawkowania

Leczenie przedawkowania metadonu ma na celu głównie przeciwdziałanie niewydolności oddechowej.

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środek przeciwbólowy z grupy opioidów, lek stosowany w uzależnieniu od opioidów.

Kod ATC: N02AC52, N07BC02.

Metadon jest opioidowym środkiem przeciwbólowym, agonistą receptora opioidowego, działającym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i na mięśnie gładkie jelit w sposób podobny do morfiny. Metadon powoduje zespół abstynencyjny podobny jak w przypadku morfiny, różniący się bardziej stopniowanym stadium wstępnym, umiarkowanie dłuższym przebiegiem i mniej uporczywymi objawami.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Średnio ok. 85% metadonu obecnego w osoczu krwi krąży w postaci związanej z białkami, natomiast *in vitro* zaobserwowano, że 44% jest związane z albuminami, 17% z gamma-globulinami.

Z porównania tych wartości wynika, że pewna frakcja jest także związana z alfa-globulinami i beta-globulinami.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD₅₀ racemicznego metadonu chlorowodoru wynosi: 95 mg/kg mc. (po.) u szczurów; 32 mg/kg mc. (iv.) u myszy; 29 mg/kg mc. (iv.) u psów.

Podawanie metadonu chlorowodoru podczas ciąży może wpływać na rozwój OUN i zaburzać wzrost płodu.

Całkowita minimalna dawka podawana ip. pomiędzy 1. i 22. dniem po zapłodnieniu, po której obserwowano działanie toksyczne metadonu na płody szczurów, wynosiła 135 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Glicerol

Sodu benzoesan (E 211)

Substancja poprawiająca smak i zapach cytrynowa

Kwas cytrynowy jednowodny

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

10 ml

20 ml

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

60 ml

Butelka z oranżowego szkła z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci z polietylenu (HDPE/LDPE) z nasadką z polietylenu (LDPE) na pipetę w tekturowym pudełku. Do opakowania dołączona jest pipeta pomiarowa 5 ml z polipropylenu/polietylenu (HDPE).

100 ml

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

1000 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 ml, 20 ml: pozwolenie nr R/7188

60 ml, 100 ml, 1000 ml: pozwolenie nr 7919-7920

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2013 r.

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

23.04.2026