CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Misyo, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu doustnego zawiera 10 mg metadonu chlorowodorku (*Methadoni hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1 ml koncentratu do sporządzania roztworu doustnego zawiera 300,00 mg sorbitolu płynnego, niekrystalizującego (E240) (co odpowiada 210 mg sorbitolu) i 3,0 mg sodu benzoesanu (E211).
Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu doustnego zawiera 0,478 mg (0,021 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu doustnego.

Przezroczysty, błękitny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Substytucyjne podtrzymujące leczenie uzależnienia od opioidów u dorosłych w połączeniu z odpowiednią opieką medyczną, społeczną i psychospołeczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania doustnego. Ten produkt powinien być rozcieńczony przed użyciem przez wykwalifikowany personel medyczny. Dalsze instrukcje, patrz punkt 6.6.
Ten produkt leczniczy należy zawsze przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez.

Tego produktu nie wolno podawać we wstrzyknięciach.

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentów. Należy przestrzegać dawkowania podanego w krajowych wytycznych programu detoksykacji, które może się różnić od dawkowania opisanego poniżej.

Leczenie substytucyjne metadonem powinno być przepisywane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów uzależnionych od opioidów (opiatów), najlepiej w ośrodkach, które specjalizują się w leczeniu uzależnienia od opioidów (opiatów).

Dawka podawana jest wyłącznie przez lekarza lub osobę wyznaczoną przez lekarza. Dawka leku do podania nigdy nie może być odmierzana przez pacjenta. Odpowiednia dawka jest podawana pacjentowi wyłącznie w celu natychmiastowego użycia i zgodnie z zaleceniami lekarza.

Dawka ustalana jest na podstawie występowania objawów odstawiennych i musi być dostosowana do każdego pacjenta w zależności od jego indywidualnej sytuacji i samopoczucia. Ostatecznie, po dostosowaniu dawki celem jest podawanie leczenia, które ma polegać na podawaniu najniższej możliwej dawki podtrzymującej.

Dorośli
Na ogół dawka początkowa wynosi od 10 do 30 mg. W przypadkach, w których tolerancja opioidów jest wysoka, normalna prawidłowa dawka początkowa wynosi od 25 do 40 mg. Podczas zbliżania się do leczenia podtrzymującego zaleca się zwiększanie dawki każdorazowo maksymalnie o 10 mg. W większości przypadków dawka podtrzymująca, wymagana do skutecznego i bezpiecznego leczenia, wynosi 60-120 mg na dobę, niektórzy mogą jednak potrzebować większej dawki. Dawkowanie powinno być określone na podstawie oceny klinicznej.

Metadon zwykle podaje się raz na dobę. Częstsze podawanie wiąże się z ryzykiem kumulacji i przedawkowania produktu. Maksymalna zalecana dawka, którą należy stosować rzadko, wynosi 150 mg na dobę (chyba że krajowe wytyczne zalecają inaczej). Powodem tego ograniczenia jest zwiększona częstość występowania wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* i przypadków zatrzymania krążenia przy wyższych zakresach dawek (patrz punkt 4.4).

Jeśli pacjent jest leczony jednocześnie produktem zawierającym agonistę (lub) antagonistę (np. buprenorfinę), dawkę leku należy stopniowo zmniejszać podczas rozpoczynania leczenia metadonem. Jeśli planuje się przerwanie stosowania metadonu i przejście na podjęzykowe stosowanie buprenorfiny (zwłaszcza w skojarzeniu z naloksonem), dawkę metadonu należy zmniejszyć początkowo do 30 mg na dobę w celu uniknięcia objawów odstawienia indukowanych przez podanie buprenorfiny lub buprenorfiny i naloksonu.

Zakończenie leczenia
Zakończenie leczenia musi zawsze przebiegać bardzo stopniowo poprzez zmniejszanie dawki w cotygodniowych etapach o 5-10 mg, na przestrzeni kilku tygodni do kilku miesięcy. W okresie stopniowego zmniejszania dawki koniecznie należy zwracać uwagę na jakikolwiek nawrót objawów odstawiennych, które wymagają powrotu do poprzedniej dawki oraz na każde wznowienie zachowań typowych dla uzależnionych.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Zaleca się zmniejszenie dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
U pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek bądź łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem funkcji wątroby zaleca się zmniejszenie dawki leku (więcej informacji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów poniżej 18 lat, dlatego stosowanie produktu leczniczego Misyo u dzieci i młodzieży nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Misyo może być stosowany wyłącznie doustnie i pod nadzorem lekarza.

Pacjent otrzymuje odpowiednią dawkę leku od lekarza lub osoby wyznaczonej przez lekarza i przyjmuje ją natychmiast. Wymagana ilość jest odmierzana wyłącznie przez lekarza lub osobę przez niego wyznaczoną.

Lek do stosowania w domu musi być przepisany przez lekarza.
Nie wolno wydawać recepty na lek do stosowania w domu, jeśli badania i ustalenia lekarskie prowadzą do wniosku, że pacjent zażywa substancje, które są niebezpieczne w skojarzeniu z leczeniem substytucyjnym, biorąc pod uwagę rozwój tolerancji, jeśli nie została jeszcze osiągnięta stabilna dawka podtrzymująca lub jeśli pacjent nadużywa substancji.

Produkt leczniczy Misyo zawiera sorbitol, który może wpływać na biodostępność metadonu u niektórych osób. U tych pacjentów zamiana produktu Misyo na inne preparaty metadonu, które nie zawierają sorbitolu, może spowodować istotne klinicznie zmiany stężenia metadonu w osoczu krwi.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, benzoesany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie podczas ostrego napadu astmy oskrzelowej.
- Ostra postać alkoholizmu.
- Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) lub podawanie metadonu w czasie krótszym, niż 2 tygodnie od odstawienia inhibitorów monoaminooksydazy.
- Brak uzależnienia od opioidów.
- Osoby z wydłużonym odstępem QT, w tym z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.
- Tak jak wszystkie opioidowe leki przeciwbólowe, ten produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia encefalopatii wrotno-układowej u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Stosowanie w czasie porodu nie jest zalecane, ponieważ przedłużone działanie metadonu zwiększa ryzyko depresji oddechowej u noworodków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek lub ciężkimi, przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów w złym stanie ogólnym.

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
Metadon jest opioidowym lekiem przeciwbólowym i sam w sobie jest wysoce uzależniający. Ma długi okres półtrwania i dlatego może się kumulować w organizmie. Pojedyncza dawka podawana w celu złagodzenia objawów, jeśli będzie powtarzana codziennie, może się skumulować i doprowadzić do śmierci.

Jak w przypadku innych opioidów, w wyniku wielokrotnego podawania metadonu może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Metadon może powodować senność i ograniczenie świadomości, chociaż po wielokrotnym użyciu może rozwinąć się tolerancja na takie działanie.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Misyo może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*) 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.

Odstawienie
Nagłe przerwanie podawania leku może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych, podobnych jak po odstawieniu morfiny, które w przypadku metadonu są mniej nasilone, ale bardziej długotrwałe. Z tego względu lek należy odstawiać stopniowo.

Depresja oddechowa
Podobnie jak inne opioidy, metadon należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub sercem płucnym oraz u pacjentów z bardzo ograniczoną rezerwą oddechową, istniejącymi wcześniej zaburzeniami oddychania, hipoksją lub hiperkapnią. Nawet przy zwykłych dawkach

terapeutycznych narkotyków w tej grupie pacjentów może wystąpić obniżenie aktywności układu oddechowego z jednoczesnym zwiększeniem oporu w drogach oddechowych i końcowym bezdechem. U pacjentów predysponowanych do takich zjawisk atopowych może dojść do zaostrzenia istniejącej astmy oskrzelowej, nasilenia wykwitów skórnych i wystąpienia zmian w morfologii krwi (eozynofilia).

Zasadniczo, objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania i toksyczności metadonu są takie same, jak w przypadku morfiny, choć uważa się, że metadon ma większy wpływ na wywoływanie depresji oddechowej i mniejsze działanie uspokajające, niż równoważna przeciwbólowa dawka morfiny. Toksyczne dawki są bardzo zmienne, a regularne stosowanie wywołuje tolerancję. Częstym następstwem przedawkowania jest obrzęk płuc, podczas gdy właściwość metadonu polegająca na zależnym od dawki uwalnianiu histaminy może odpowiadać przynajmniej za część reakcji pokrzywkowych i przypadków świądu powodowanych podawaniem metadonu.

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.

Urazy głowy i podwyższone ciśnienie śródczaszkowe
Depresyjny wpływ metadonu na oddychanie i jego właściwość zwiększania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego mogą ulec znacznemu nasileniu w przypadku wystąpienia urazu głowy, innych zmian wewnątrzczaszkowych lub wcześniej istniejącego wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Ponadto, opioidy wywołują działania niepożądane, które mogą maskować przebieg kliniczny u pacjentów z urazami głowy. U takich pacjentów metadon powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i tylko wtedy, gdy zostanie to uznane za konieczne.
Metadon może potencjalnie zwiększać ciśnienie śródczaszkowe, zwłaszcza w sytuacji, gdy jest ono już początkowo podwyższone.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Misyo oraz leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, może doprowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na to ryzyko, jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających należy zarezerwować dla pacjentów, u których zastosowanie innych opcji leczenia nie jest możliwe. W razie podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego Misyo jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.
Pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów depresji oddechowej i sedacji. Z tego względu usilnie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby
Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ może u nich wystąpić ryzyko zwiększonej ekspozycji układowej na metadon po wielokrotnym podaniu. Zwykła dawka metadonu może być stosowana u pacjentów ze stabilną przewlekłą chorobą wątroby. Dawkę metadonu należy dokładnie monitorować w przypadku upośledzenia funkcji wątroby w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C lub długotrwałego spożywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania dawek powyżej 50 mg.

Zaburzenia czynności nerek
Należy zachować ostrożność podczas stosowania metadonu u pacjentów z niewydolnością nerek. Odstępy pomiędzy dawkami powinny być wydłużone do co najmniej 32 godzin, jeśli szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosi 10-50 ml/min oraz do co najmniej 36 godzin, jeśli GFR jest mniejsza niż 10 ml/min.

Motoryka przewodu pokarmowego
Opioidy, w tym metadon, mogą powodować uciążliwe zaparcia, co jest szczególnie niebezpieczne u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego na początku leczenia należy wdrożyć środki zapobiegające zaparciom.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Lewometadon może spowodować zaburzenia czynności i skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego lewometadon należy podawać ostrożnie pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

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).

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.

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.

Noworodki/dzieci
Z uwagi na ryzyko większej depresji oddechowej u noworodków oraz brak badań klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, stosowanie metadonu nie jest zalecane.

Inne ostrzeżenia
U dzieci urodzonych przez matki, otrzymujące metadon, mogą wystąpić objawy odstawienia.
Metadon należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami, niedoczynnością tarczycy, niewydolnością kory nadnerczy, rozrostem gruczołu krokowego, niedociśnieniem tętniczym, wstrząsem, zapaleniem lub niedrożnością jelit lub miastenią.

Metadon należy stosować ostrożnie i w mniejszych dawkach u pacjentów jednocześnie stosujących inne narkotyczne leki przeciwbólowe, środki do znieczulenia ogólnego, fenotiazyny, inne leki uspokajające, uspokajające leki nasenne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inne środki działające depresyjnie na OUN (w tym alkohol) (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

W trakcie leczenia metadonem, szczególnie w dużych dawkach (>100 mg na dobę), obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego o typie *torsade de pointes*. Metadon należy podawać ostrożnie pacjentom z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, np. w następujących przypadkach:
- zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym, w wywiadzie,
- zaawansowanej choroby serca lub choroby niedokrwiennej serca,
- choroby wątroby,
- nagłego zgonu w wywiadzie rodzinnym,
- zaburzeń elektrolitowych, tj. hipokaliemii, hipomagnezemii,
- jednoczesnego stosowania substancji, które powodują wydłużenie odstępu QT,
- jednoczesnego stosowania substancji, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe,
- jednoczesnego leczenia inhibitorami cytochromu P450 CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych jednocześnie produktem złożonym zawierającym agonistę/antagonistę (np. buprenorfinę), dawkę leku należy stopniowo zmniejszać podczas rozpoczynania leczenia metadonem. Jeśli planuje się przerwanie leczenia metadonem i przejście na podjęzykowe stosowanie buprenorfiny (zwłaszcza

w skojarzeniu z naloksonem), dawkę metadonu należy zmniejszyć początkowo do 30 mg/dobę, w celu uniknięcia objawów odstawienia indukowanych przez podanie buprenorfiny lub buprenorfiny i naloksonu.

U pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT lub w przypadku jednoczesnego stosowania substancji, które wydłużają odstęp QT, zaleca się monitorowanie EKG przed rozpoczęciem leczenia metadonem oraz dalsze badania EKG podczas okresu stabilizacji dawki.
U pacjentów bez potwierdzonych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT zaleca się monitorowanie EKG przed zwiększeniem dawki powyżej 100 mg na dobę oraz przez kolejne siedem dni po zwiększeniu dawki.
Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy jednocześnie stosują środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Substancje pomocnicze
Ten lek zawiera 300,00 mg sorbitolu płynnego, niekrystalizującego (E420) (co odpowiada 210,00 mg sorbitolu).
Należy brać pod uwagę efekt addycyjny jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożycia sorbitolu (lub fruktozy) w diecie.
Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych do podawania doustnego może wpływać na biodostępność innych produktów leczniczych do podawania doustnego stosowanych jednocześnie. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować ani otrzymywać tego produktu leczniczego.

Ten lek zawiera 3,00 mg benzoesanu sodu (E 211) w każdym 1 ml.
Chociaż ten lek nie jest przeznaczony do stosowania u noworodków, ważne jest, aby mieć świadomość, że zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprzężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

Lek ten 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 glikoproteiny P: metadon jest substratem glikoproteiny P; dlatego wszystkie produkty lecznicze, które hamują działanie glikoproteiny P (np. chinidyna, werapamil, cyklosporyna), mogą zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Farmakodynamiczne działanie metadonu może ulegać zwiększeniu również na skutek zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg.

Induktory enzymu CYP3A4: metadon jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Poprzez indukcję CYP3A4 zwiększa się klirens metadonu i spada jego stężenie w osoczu krwi. Substancje będące induktorami tego enzymu [barbiturany, karbamazepina, fenytoina, newirapina, ryfampicyna, efawirenz, amprenawir, spironolakton, deksametazon, *Hypericum perforatum* (dziurawiec zwyczajny)], mogą nasilać metabolizm metadonu w wątrobie. Przykładowo po trzech tygodniach leczenia efawirenzem w dawce 600 mg na dobę średnie maksymalne stężenie i AUC w osoczu krwi zmniejszyły się u pacjentów leczonych metadonem (35-100 mg na dobę) odpowiednio o 48% i 57%.
Konsekwencje indukcji enzymów są wyraźniejsze, jeżeli induktor podaje się po rozpoczęciu leczenia metadonem. W sytuacji zaistnienia takich interakcji obserwowano objawy abstynencji, a zatem konieczne może być zwiększenie dawki metadonu. Jeżeli induktor CYP3A4 zostanie odstawiony dawka metadonu powinna zostać zmniejszona.
Jednoczesne podawanie metadonu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może prowadzić do obniżenia stężenia metadonu w osoczu i potencjalnego zmniejszenia jego skuteczności klinicznej. Dlatego, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metamizolu i metadonu; w razie potrzeby należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Inhibitory enzymu CYP3A4: metadon jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Przez hamowanie CYP3A4 klirens metadonu ulega obniżeniu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. kanabinoidy, klarytromycyna, delawirdyna, erytromycyna, cyprofloksacyna, flukonazol, sok grejpfrutowy, cymetydyna, itrakonazol, ketokonazol, fluoksetyna, fluwoksamina, nefazodon i telitromycyna) może powodować wzrost

stężenia metadonu w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy wykazano 40-100% różnicę wzrostu pomiędzy stężeniem w surowicy krwi, a dawką metadonu. W przypadku zamiaru stosowania inhibitorów CYP3A4 u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące metadonem należy pamiętać o ryzyku jego przedawkowania.

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

Produkty wpływające na kwaśność moczu: metadon jest słabą zasadą. Substancje zakwaszające mocz (takie jak chlorek amonu i kwas askorbinowy) mogą zwiększać klirens nerkowy metadonu. Pacjentom leczonym metadonem zaleca się unikanie produktów zawierających chlorek amonu.

Jednoczesne leczenie zakażenia wirusem HIV: przypuszcza się, że niektóre inhibitory proteazy (amprenawir, nelfinawir, abacawir lopinawir/rytonawir i rytonawir/sakwinawir) zmniejszają stężenie metadonu w surowicy krwi. Podczas monoterapii rytonawirem obserwowano dwukrotny wzrost AUC metadonu. Stężenie w osoczu krwi zydowudyny (analog nukleozydu), podawanej doustnie lub dożylnie, ulega zwiększeniu podczas stosowania metadonu. Zjawisko to jest bardziej nasilone po doustnym podaniu zydowudyny niż po podaniu dożylnym. Obserwacje te wynikają prawdopodobnie z hamowania glukuronidacji zydowudyny, co prowadzi do zmniejszenia jej klirensu. Podczas leczenia metadonem należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem objawów toksyczności zydowudyny, dlatego konieczne może być zmniejszenie jej dawki.
Z powodu wzajemnych oddziaływań zydowudyny i metadonu (zydowudyna jest induktorem CYP3A4) podczas ich skojarzonego stosowania mogą rozwinąć się typowe objawy abstynencji opioidowej (bóle głowy, bóle mięśni, zmęczenie i rozdrażnienie).

Didanozyna i stawudyna: metadon opóźnia wchłanianie i zwiększa metabolizm pierwszego przejścia stawudyny i didanozyny, co skutkuje zmniejszeniem ich biodostępności.

Metadon może podwoić stężenie dezypraminy w surowicy krwi.

Interakcje farmakodynamiczne
Antagoniści opioidów: nalokson i naltrekson neutralizują działania metadonu i indukują objawy abstynencji. Podobnie buprenorfina, która może wywołać objawy odstawienne.

Środki działające depresyjnie na OUN: leki o ośrodkowym działaniu uspokajającym mogą powodować nasilenie depresji oddechowej, niedociśnienie, silną sedację lub śpiączkę, w związku z czym może być konieczne zmniejszenie dawki jednego lub obu produktów leczniczych. Wolna eliminacja substancji czynnej, podczas leczenia metadonem, prowadzi do powolnego rozwoju tolerancji i każde zwiększenie dawki może po 1 tygodniu do 2 tygodni prowadzić do objawów depresji oddechowej. W związku z tym należy ostrożnie modyfikować dawkowanie, przy czym dawkę należy zwiększać stopniowo, uważnie obserwując pacjenta.

Leki znieczulające, uspokajająco-nasenne (w tym barbiturany, wodzian chloralu i chlormetiazol), przeciwlękowe fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać ogólne działanie depresyjne metadonu podczas terapii skojarzonej (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Leki przeciwpsychotyczne mogą wzmacniać działanie uspokajające i hipotensyjne metadonu.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub podobne leki: Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addycyjny wpływ depresyjnego na OUN. Należy stosować możliwie jak najmniejszą dawkę i ograniczyć czas trwania jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Zahamowanie perystaltyki: jednoczesne stosowanie metadonu i produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit (loperamid i difenoksylat) może powodować ciężkie zaparcia i zwiększać działanie

depresyjne na OUN. Opioidowe środki przeciwbólowe w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory muskarynowe mogą powodować ciężkie zaparcia lub niedrożność porażenną jelit, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu.

Wydłużenie odstępu QT: metadon nie powinien być stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne (sotalol, amiodaron i flekainid), leki przeciwpsychotyczne (tiorydazyna, haloperidol, sertindol i fenotiazyny), leki przeciwdepresyjne (paroksetyna, sertralina) lub antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna).

Leki serotoninergiczne: zespół serotoninergiczny 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 serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego, nieprawidłowości nerwowo-mięśniowe i (lub) zaburzenia przewodu pokarmowego.

Inhibitory MAO: jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO może prowadzić do nasilonego zahamowania OUN, ciężkiej hipotonii i (lub) bezdechu. Metadonu nie należy łączyć z inhibitorami MAO i nie należy go podawać przez dwa tygodnie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwbólowe
Nie można oczekiwać uzyskania działania przeciwbólowego metadonu, podawanego w standardowych dawkach, u pacjentów leczonych podtrzymująco stabilną dawką metadonu, u których występują urazy fizyczne, ból pooperacyjny lub inne przyczyny ostrego bólu. Tacy pacjenci powinni otrzymywać leki przeciwbólowe, w tym opioidy, które są wskazane u innych pacjentów z podobną stymulacją nocyceptywną. Ze względu na tolerancję opioidów wywołaną przez metadon, w przypadku konieczności ich stosowania w leczeniu ostrego bólu u pacjentów przyjmujących metadon, często wymagane będzie podawanie nieco większych i (lub) częściej podawanych dawek, niż byłoby to konieczne u innych pacjentów, u których nie występuje zjawisko tolerancji.

Interakcje diagnostyczne/laboratoryjne

Badania opróżniania żołądka
Opioidowe środki przeciwbólowe mogą opóźniać opróżnianie żołądka, a tym samym unieważniać wyniki badań.

Obrazowanie wątroby i dróg żółciowych za pomocą technetu Tc 99m disofenin
Wprowadzenie technetu Tc 99m disofenin do jelita cienkiego może być uniemożliwione nieskuteczne, ponieważ opioidowe środki przeciwbólowe mogą powodować zwężenie zwieracza Oddiego i zwiększone ciśnienie w drogach żółciowych. Takie działania prowadzą do opóźnienia wizualizacji i tym samym przypominają niedrożność przewodu żółciowego wspólnego.

Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego
Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być zwiększone; działanie to jest wtórne do depresji oddechowej, wywołanej retencją dwutlenku węgla.

Aktywność amylazy lub lipazy w osoczu krwi
Aktywność amylazy lub lipazy w osoczu krwi może być zwiększona, ponieważ stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych może powodować zwężenie zwieracza Oddiego i zwiększone ciśnienie w drogach żółciowych; znaczenie diagnostyczne oznaczania tych enzymów może być obniżone do 24 godzin po podaniu leku.

Badania moczu
Metadon może wpływać na badania moczu i dawać dodatni wynik kontroli antydopingowej.

Testy ciążowe
Metadon może zaburzać wyniki testu ciążowego w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Metadon podawany kobietom w ciąży w ramach leczenia uzależnienia od opioidów może być przyczyną wystąpienia wielu działań niepożądanych u płodu i noworodka. Objawy odstawienia/depresja oddechowa mogą wystąpić u noworodków matek przewlekle leczonych metadonem w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), 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 - matczynych, rodzinnych i społeczno-środowiskowych związanych z zaburzeniami będącymi następstwem używania opioidów, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu metadonu.

Przed podaniem leku kobietom w ciąży należy przeprowadzić staranną ocenę korzyści i ryzyka, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u płodu i noworodka, w tym depresji oddechowej, niskiej masy urodzeniowej, zespołu odstawienia u noworodków i zwiększonej częstości poronień. Niemniej jednak w trakcie ciąży należy zapewnić właściwe leczenie substytucyjne i zapobiegać objawom odstawiennym, aby zminimalizować możliwość uszkodzenia płodu.
Jeśli wystąpią objawy odstawienne, konieczne może być zwiększenie dawki metadonu. W trakcie ciąży odnotowano przypadki zwiększonego klirensu i zmniejszonego stężenia leku w osoczu krwi. Ze względu na dobro płodu, wskazane może być podzielenie dawki dobowej w celu zapobieżenia wystąpieniu dużych stężeń leku w osoczu i zrównoważenia przyśpieszonego rozkładu metadonu, co zapobiegają w ten sposób wystąpieniu objawów odstawiennych. Zmniejszenie dawki lub odstawienie leku w czasie ciąży należy zawsze przeprowadzać, uważnie monitorując matkę, i wyłącznie po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści. Odstawienie leku u noworodka należy przeprowadzić we właściwym oddziale intensywnej opieki dla dzieci, ponieważ leczenie metadonem może prowadzić do przyzwyczajenia i uzależnienia płodu oraz do wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka, co może wymagać leczenia. Około 60–80% noworodków wymaga leczenia szpitalnego z powodu noworodkowego zespołu abstynencyjnego. Konieczne może okazać się dostosowanie dawki (zwłaszcza jej zmniejszenie) w okresie 1–2 tygodni po porodzie.
Nie zaleca się stosowania doustnego roztworu metadonu bezpośrednio przed porodem i podczas porodu, ze względu na ryzyko depresji oddechowej noworodków.

Karmienie piersią
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 odstawiennych 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 odstawienne u niemowlęcia.

Płodność
Wydaje się, że metadon nie upośledza płodności kobiet.
Badania u mężczyzn, biorących udział w programach terapii podtrzymującej metadonem, wykazały, że metadon zmniejsza stężenie testosteronu w surowicy krwi i znacznie obniża objętość ejakulatu i ruchliwość plemników. Liczba plemników pacjentów leczonych metadonem była dwa razy większa, niż osób w grupie kontrolnej, ale odzwierciedla to brak rozcieńczenia wydzieliny nasiennej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Metadon wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w trakcie i po zakończeniu leczenia, ponieważ może powodować senność i zmniejszenie czujności. Czas, po którym takie czynności mogą być bezpiecznie wznawiane jest osobniczo zmienny i decyzja musi zostać podjęta przez lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane metadonu są zasadniczo takie same, jak w przypadku innych opioidów, najczęściej nudności i wymioty, które obserwuje się u około 20% pacjentów otrzymujących metadon w leczeniu ambulatoryjnym, gdzie kontrola medyczna jest często niezadowalająca.
Długotrwałe stosowanie metadonu może prowadzić do uzależnienia, podobnego jak w przypadku morfiny. Zespoły abstynencji są podobne do tych obserwowanych podczas stosowania morfiny i heroiny, jednak o mniejszym nasileniu, ale bardziej długotrwałe.
Ciężkim działaniem niepożądanym metadonu jest depresja oddechowa, która może się pojawić w fazie stabilizacji. Obserwowano bezdech, wstrząs i zatrzymanie akcji serca.
Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od częstotliwości oraz według klasyfikacji układów i narządów. Reakcje te są częściej obserwowane u osób nie tolerujących opioidów. Częstość ich występowania określono według następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	U pacjentów z uzależnieniem od opioidów i przewlekłym zapaleniem wątroby obserwowano odwracalną trombocytopenię.
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Podwyższone stężenie prolaktyny przy długotrwałym stosowaniu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Retencja płynów
	Nieznana	Jadłowstręt, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiatryczne	Często	Euforia, halucynacje
	Niezbyt często	Dysforia, pobudzenie, bezsenność, dezorientacja, zmniejszenie libido
	Nieznana	Uzależnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uspokojenie
	Niezbyt często	Ból głowy, omdlenie
Zaburzenia oka	Często	Zaburzone widzenie, zwężenie źrenic, suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Nieznana	Utrata słuchu
Zaburzenia serca	Rzadko	Bradykardia, kołatanie serca, przypadki wydłużeniem odstępu QT i *torsade de pointes*, zwłaszcza przy dużych dawkach metadonu.
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca, niedociśnienie
	Rzadko	Wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Obrzęk płuc, zaostrzenie astmy, suchość błony śluzowej nosa, depresja oddechowa szczególnie przy dużych dawkach
	Rzadko	Zatrzymanie oddechu
	Nieznana	Zespół ośrodkowego bezdechu sennego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Suchość jamy ustnej, zapalenie języka
	Rzadko	Zwolnienie motoryki jelit (niedrożność)
	Nieznana	Ostre zapalenie trzustki
	Niezbyt często	Dyskineza dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zaburzenia czynności zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Przejściowa wysypka, nadmierne pocenie
	Niezbyt często	Świąd, pokrzywka, inna wysypka, a w bardzo rzadkich przypadkach pokrzywka krwotoczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu, działanie antydiuretyczne
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obniżona potencja, mlekotok, bolesne miesiączkowanie, brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, senność
	Niezbyt często	Obrzęk kończyn dolnych, astenia, obrzęk, hipotermia
Badania diagnostyczne	Często	Przyrost masy ciała

Podczas długotrwałego stosowania metadonu, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego, zdarzenia niepożądane ulegały stopniowemu złagodzeniu na przestrzeni kilku tygodni, jednak zaparcia i potliwość często utrzymywały się.

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 181 C, PL 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
Objawy ciężkiego przedawkowania obejmują wystąpienie depresji oddechowej, skrajnej senności prowadzącej do otępienia lub śpiączki, maksymalnie zwężonych źrenic, zwiotczenia mięśni szkieletowych, zimnej i wilgotnej skóry, a niekiedy bradykardii i niedociśnienia tętniczego. Zgłoszono przypadki hipoglikemii. W ciężkim przedawkowaniu, zwłaszcza przy podaniu dożylnym, mogą wystąpić bezdech, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca i zgon. Po przedawkowaniu metadonu obserwowano występowanie toksycznej leukoencefalopatii.

Leczenie
Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i możliwość stosowania wspomaganej lub kontrolowanej wentylacji. Wymagane może być stosowanie antagonistów substancji narkotycznych, ale należy pamiętać, że działanie depresyjne metadonu jest długotrwałe (36 do 48 godzin), podczas gdy antagoniści działają przez 1 do 3 godzin, więc leczenie musi być powtarzane w razie potrzeby. Antagonistów nie należy jednak podawać w przypadku braku istotnej klinicznie depresji oddechowej lub krążeniowej. Zaleca się podawanie naloksonu.

W razie wskazań należy stosować tlen, płyny dożylne, leki o działaniu wazopresyjnym i inne środki wspomagające. U osób fizycznie uzależnionych od narkotyków podawanie zwykłej dawki narkotycznego antagonisty spowoduje wywołanie ostrego zespołu odstawienia; jeśli to możliwe, należy unikać stosowania antagonistów u takich pacjentów, jeżeli jednak musi być stosowany w leczeniu ciężkiej depresji oddechowej, należy go podawać z dużą ostrożnością.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek stosowany w uzależnieniu od opioidów
Kod ATC: N07BC02

Mechanizm działania
Metadon jest silnym agonistą opioidowym o powinowactwie przede wszystkim do receptora μ. Działanie przeciwbólowe racematu wynika prawie w całości z działania *l*-izomeru, którego efekt przeciwbólowy jest co najmniej 10-krotnie silniejszy niż *d*-izomeru. *D*-izomer nie powoduje depresji oddechowej, ale ma działanie przeciwkaszlowe. Metadon jest również agonistą o mniejszym powinowactwie do receptorów opioidowych κ i δ.

Działanie farmakodynamiczne
Działania te powodują analgezję, depresję oddychania, tłumienie kaszlu, nudności i wymioty (poprzez działanie w strefie wyzwalania chemoreceptorów) oraz zaparcia. Wpływ na jądra nerwu okoruchowego i prawdopodobnie na receptory opioidowe w mięśniach źrenicy, powoduje zwężenie źrenic.
Wszystkie te działania są odwracalne przez nalokson przy wartości pA_2 podobnej do jego działania antyantagonistycznego wobec morfiny. Podobnie jak wiele innych substancji zasadowych, metadon przenika do komórek tucznych i uwalniania histaminę poprzez mechanizm nie-immunologiczny. Powoduje to zespół uzależnienia typowy dla morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Metadon jest jednym z lepiej rozpuszczalnych opioidów w lipidach i jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, ale przechodzi dość intensywny metabolizm pierwszego przejścia. Biodostępność przewyższa 80%. Stężenia stanu stacjonarnego (ang. steady state) osiągane są w ciągu 5-7 dni.

Dystrybucja
Metadon wiąże się z albuminami oraz innymi białkami osocza krwi i białkami tkankowymi (prawdopodobnie lipoproteinami), jego stężenia w płucach, wątrobie i nerkach są zdecydowanie wyższe niż w krwi. Farmakokinetyka metadonu jest nietypowa pod względem intensywnego wiązania z białkami tkanek i dość powolnego transportu pomiędzy jego rezerwami tkankowymi i osoczem. Metadon jest wydzielany w pocie i obecny w ślinie, mleku kobiecym oraz krwi pępowinowej.

Metabolizm
Metabolizm metadonu katalizowany jest głównie przez CYP3A4, lecz CYP2D6 i CYP2B6 są również zaangażowane w mniejszym stopniu. Metabolizm obejmuje głównie N-demetylację, podczas której wytwarzane są najważniejsze metabolity: 2-etylidyno, 1,5-dimetylo-3,3-difenylopirolidynę (EDDP) i 2-etylo-5-metylo-3,3-difenylo-1-pirolidynę (EMDP), przy czym oba są nieaktywne. W pewnym stopniu zachodzi również hydroksylacja do metadolu poprzez N-demetylizację do normetadolu. Występują również inne reakcje metaboliczne i znanych jest co najmniej osiem innych metabolitów.

Eliminacja
Okres półtrwania po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynosi 12-18 (średnio 15) godzin, co częściowo odzwierciedla dystrybucję do rezerw tkankowych, a także klirens metaboliczny i nerkowy. Przy regularnym stosowaniu depozyt tkankowy jest już częściowo wypełniony, a więc okres półtrwania wydłuża się do 13-47 (średnio 25) godzin i odzwierciedla tylko klirens.

Metadon i jego metabolity są wydalane w różnym stopniu z kałem i moczem. Wydalanie metadonu znacznie zwiększa się przy zakwaszeniu moczu. Około 30% dawki jest wydalane z kałem, ale odsetek ten jest zwykle zmniejszony przy wyższych dawkach. Około 75% całkowitej eliminacji odbywa się w formie niesprzężonej.

Szczególne populacje
Nie ma istotnych różnic w profilu farmakokinetycznym u kobiet i mężczyzn. Klirens metadonu zmniejsza się tylko do pewnego stopnia w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U myszy metadon zmniejsza stężenia estriolu i FSH prowadząc do wzrostu miejsc resorpcji i zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, podczas gdy podawanie metadonu samcom szczurów przed kryciem prowadzi do niekorzystnych skutków dla ich potomstwa, w szczególności do zmniejszenia masy urodzeniowej i zwiększenia śmiertelności noworodków ze względu na zmniejszenie poziomów LH i testosteronu. Metadon powoduje zaburzenia seksualne zarówno w zakresie sprawności seksualnej, jak i motywacji seksualnej u chomików.

Metadon w dużych dawkach powodował wady wrodzone u świstaków, chomików i myszy, w przypadku których w większości doniesień opisywano egzencefalię i wady centralnego układu nerwowego. Sporadycznie u myszy obserwowano rozszczep odcinka szyjnego kręgosłupa. Brak zamknięcia cewy nerwowej stwierdzono u zarodków kurzych. Metadon nie wykazywał właściwości teratogennych u szczurów i królików. Ponadto, u szczurów obserwowano zmniejszenie liczby potomstwa wzrost śmiertelności, zaburzenia wzrostu, neurologiczne zaburzenia behawioralne i zmniejszenie masy mózgu. U myszy występowało zmniejszone kostnienie paliczków, mostka i czaszki oraz zmniejszenie liczby płodów w miocie. Badania rakotwórczości nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E420)
Glicerol (E422)
Sodu benzoesan (E211)
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 90 dni.

Okres ważności po sporządzeniu roztworu: 14 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem, nie dłużej niż przez 90 dni.
Po rozcieńczeniu okres ważności roztworu o stężeniu 1 mg/ml lub 5 mg/ml wynosi 14 dni o ile jest on przechowywany w temperaturze poniżej 25°C, w butelce PET bez dostępu światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brunatnego typu III, z zakrętką z PP 28 zawierającą wkładkę z PE lub z zakrętką z PP 28 zawierającą wkładkę z PE z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 100 lub 1000 ml koncentratu do sporządzania roztworu doustnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach do dozowania, które mogą być używane wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny.
Przed podaniem pacjentowi produkt ten powinien zostać rozcieńczony oczyszczoną wodą, do utworzenia doustnego roztworu chlorowodorku metadonu o stężeniu 1 mg/ml lub 5 mg/ml.
Roztwór doustny chlorowodorku metadonu o stężeniu 1 mg/ml przygotowuje się przez rozcieńczenie 1 części koncentratu do sporządzania roztworu doustnego 9 częściami wody oczyszczonej (10-krotne rozcieńczenie).
Roztwór doustny chlorowodorku metadonu o stężeniu 5 mg/ml przygotowuje się przez rozcieńczenie 1 części koncentratu do sporządzania roztworu doustnego 1 częścią wody oczyszczonej (2-krotne rozcieńczenie).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21746

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.03.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.06.2026