

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methadone hydrochloride INN-FARM, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu doustnego zawiera 1 mg metadonu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sorbitol (E 420): 21,0 mg na 1 ml

Sodu benzoesan (E 211): 3,0 mg na 1 ml

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110): 0,009 mg na 1 ml

1 ml roztworu doustnego zawiera 0,478 mg (0,021 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, zielony roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie do podania doustnego.

Produkt leczniczy należy zawsze przyjmować doustnie, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tego produktu nie wolno podawać we wstrzyknięciach.

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentów. Należy przestrzegać dawkowania podanego w krajowych wytycznych, 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 produktu leczniczego 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 odstawienia i musi być dostosowana do każdego pacjenta, w zależności od jego indywidualnej sytuacji i samopoczucia. Ostatecznie, po dostosowaniu dawki, celem jest podawanie najmniejszej możliwej dawki podtrzymującej.

Dorośli

Zazwyczaj, dawka początkowa wynosi od 10 do 30 mg. Pierwsza dawka podawana pacjentowi, który w ostatnim czasie nie stosował opioidów, nie powinna przekraczać 10-20 mg. W przypadkach, w których tolerancja opioidów jest wysoka, prawidłowa dawka początkowa wynosi od 25 do 40 mg. Pacjenta należy obserwować przez pierwsze 3-4 godziny po przyjęciu przez niego pierwszej dawki. Jeśli pacjent wykazuje objawy przedawkowania, należy go monitorować w dalszym ciągu w odstępach 15-minutowych. Jeśli pacjent zapadnie w śpiączkę, należy podać mu nalokson w przedłużonej infuzji.

Po przejściu do etapu leczenia podtrzymującego zaleca się zwiększanie dawki każdorazowo maksymalnie o 10 mg. Nie należy zwiększać dawki o więcej niż 20 mg tygodniowo. 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.

Lekarze muszą znać i stosować się do aktualnie obowiązujących przepisów i zaleceń zawartych w wytycznych, dotyczących leczenia pacjentów uzależnionych od opioidów, łącznie z integrującą terapią psychospołeczną oraz strategiami modyfikacji zachowania, służących osiągnięciu optymalnych wyników leczenia.

Dawkowanie i czas trwania leczenia należy dobrać indywidualnie na podstawie uważnej oceny subiektywnych i obiektywnych danych dotyczących pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta, łącznie z czynnością jego wątroby i nerek.

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 przepisy zalecają inaczej). Powodem tego ograniczenia jest zwiększona częstość występowania wydłużenia odstępu odcinka 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 produktu leczniczego 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 o 5-10 mg w cotygodniowych etapach, 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zmniejszenie dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). W tej grupie wiekowej, metadon, podobnie jak inne opioidy może powodować splątanie. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego Methadone hydrochloride INN-FARM w dawce 1 mg/ml u pacjentów z zaburzeniami czynności 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego Methadone hydrochloride INN-FARM 1 mg/ml u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ metabolizm metadonu u tych pacjentów zachodzi wolniej, niż w przypadku pacjentów zdrowych. O ile nie ma przeciwwskazań, produkt leczniczy Methadone hydrochloride INN-FARM należy podawać w dawce mniejszej niż zwykła zalecana dawka, a dalsze dawkowanie należy ustalać na podstawie reakcji pacjenta na leczenie (patrz punkt 4.3. i 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Methadone hydrochloride INN-FARM 1 mg/ml u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Methadone hydrochloride INN-FARM może być stosowany wyłącznie doustnie i pod nadzorem lekarza oraz nie wolno go podawać we wstrzyknięciu.

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.

Produkt leczniczy do stosowania w domu musi być przepisany przez lekarza.

Nie wolno wydawać recepty na produkt leczniczy, który będzie stosowany 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 Methadone hydrochloride INN-FARM zawiera sorbitol, który może wpływać na biodostępność metadonu u niektórych osób. U tych pacjentów zamiana produktu Methadone hydrochloride INN-FARM na inne produkty zawierające metadon, które nie zawierają sorbitolu, może spowodować istotne klinicznie zmiany stężenia metadonu w osoczu krwi. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku konieczności zmiany produktu, szczególnie w przypadku pacjentów przyjmujących wysokie dawki produktu w leczeniu podtrzymującym. Zaleca się monitorowanie pacjenta podczas zmiany produktu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.;
- Stosowanie podczas ostrego napadu astmy oskrzelowej;
- Depresja oddechowa, szczególnie w obecności sinicy i nadmiernej ilości wydzieliny oskrzelowej;
- Ostra postać alkoholizmu;
- Uraz głowy i zwiększone ciśnienie śródczaszkowe;
- 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;

- Wrzodzące zapalenie jelita grubego, ponieważ podanie produktu może wywołać toksyczne rozszerzenie lub skurcz jelita grubego;
- Skurcz dróg żółciowych i moczowych;

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 czynności 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 Methadone hydrochloride INN-FARM 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 produktu leczniczego może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych, podobnych jak po odstawieniu morfiny, które w przypadku metadonu są mniej nasilone, ale bardziej długotrwałe. Z tego względu produkt leczniczy 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). Depresja oddechowa stanowi poważne zagrożenie związane ze stosowaniem metadonu.

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. Często następnym 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.

Zaburzenia rytmu serca

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 mięśnia sercowego, w wywiadzie,
- zaawansowanej choroby serca lub choroby niedokrwiennej serca,
- choroby wątroby,
- nagłego zgonu w wywiadzie rodzinnym,
- zaburzeń elektrolitowych, tj. hipokaliemii, hipomagnezarii,
- jednoczesnego stosowania substancji, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT,
- jednoczesnego stosowania substancji, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe,
- jednoczesnego leczenia inhibitorami cytochromu P450 CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

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.

Uraz głowy i zwiększone 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 zwiększonego 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.

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

Metadon może spowodować zaburzenia czynności i skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego metadon 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)

Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy (obejmujący zmieniony stan psychiczny, jak pobudzenie, omamy lub śpiączka; niestabilność autonomicznego układu nerwowego, jak tachykardia, labilność ciśnienia krwi lub hipertermia oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe, takie jak hiperrefleksja, brak koordynacji lub sztywność) zgłaszano w przypadku pacjentów przyjmujących opioidy wraz ze środkami o działaniu serotonergicznym (w tym SSRI, SNRI, trójcycliczne środki przeciwdepresyjne). Objawy występują na ogół w ciągu kilku godzin do kilku dni od jednoczesnego zastosowania tych leków, ale mogą wystąpić później, szczególnie po zwiększeniu dawki. W razie podejrzenia zespołu serotoninowego należy przerwać stosowanie terapii opioidami i (lub) jednocześnie stosowanie leku serotonergicznego. Jeśli łączne stosowanie jest klinicznie uzasadnione, wówczas zaleca się uważne obserwowanie stanu pacjenta (patrz punkt 4.5).

Metadon jest przeciwwskazany u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu 14 dni od przerywania ich stosowania (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykosteroidowej. Leczenie opioidami może doprowadzić do ostrej supresji wydzielania ACTH (hormonu adrenokortykotropowego), co może prowadzić do zmniejszenia poziomu krążącego kortyzolu oraz potencjalnie do niewydolności kory nadnerczy.

Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi. W razie podejrzenia niewydolności nadnerczy należy możliwie jak najszybciej je potwierdzić badaniami diagnostycznymi. Pacjenta należy leczyć dawkami kortykosteroidów zastępującymi fizjologiczne wydzielanie hormonów. Opioidy należy odstawić, aby umożliwić powrót czynności nadnerczy.

Zmniejszone stężenia hormonów płciowych i podwyższony poziom prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych i podwyższeniem poziomu prolaktyny. Wśród objawów można wymienić obniżenie libido, impotencja, brak miesiączki lub niepłodność.

Zaburzenie czynności wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ może u nich wystąpić ryzyko zwiększonej ekspozycji układowej na metadon po wielokrotnym podaniu. O ile nie ma przeciwwskazań, produkt leczniczy Methadone hydrochloride INN-FARM należy podawać w dawce mniejszej niż zwykła zalecana dawka, a dalsze dawkowanie należy ustalać na podstawie reakcji pacjenta na leczenie (patrz punkt 4.2. i 4.3). 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 przy stosowaniu metadonu u pacjentów z zaburzeniami czynności 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.

Dzieci i młodzież

U noworodków istnieje ryzyko większej depresji oddechowej. Nie zaleca się stosowania metadonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak badań klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

U dzieci urodzonych przez matki otrzymujące metadon, mogą wystąpić objawy odstawienia (zespół abstynencyjny) i (lub) depresja oddechowa.

Zespół abstynencyjny może wystąpić u noworodków dopiero po upływie kilku dni od porodu. Z tego powodu, oprócz wstępnego monitorowania pod kątem depresji oddechowej, noworodki należy poddawać przedłużonemu monitorowaniu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów odstawienia (patrz punkt 4.6).

Przedłużony czas trwania działania metadonu zwiększa ryzyko depresji oddechowej u noworodków (patrz punkt 4.6).

Zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia, w szczególności oczopląsu, u noworodków, których matki narażone były na metadon w okresie ciąży. Nie ustalono związku przyczynowego z metadonem bez wpływu innych czynników, ponieważ mogły w tych obserwowanych reakcjach niepożądanych odgrywać rolę czynniki takie, jak inne leki przyjmowane w okresie ciąży, np. benzodiazepiny, spożywanie alkoholu oraz leki stosowane w leczeniu zespołu abstynencyjnego u noworodka, np. fenobarbital.

Inne ostrzeżenia

Metadon należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

- zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami,
- niedoczynnością przysadki mózgowej,
- niedoczynnością tarczycy,
- niedoczynnością nadnerczy,
- przerostem gruczołu krokowego,
- niedociśnieniem,
- wstrząsem,
- zapalnymi lub obturacyjnymi chorobami jelit,
- miastenią.

Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu metadonu pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy, ponieważ zgłaszano przypadki nasilenia nadciśnienia przy jednoczesnym podawaniu diamorfiny.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy jednocześnie stosują środki wpływające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). 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).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Methadone hydrochloride INN-FARM 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 powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których nie można zastosować alternatywnych opcji leczenia. W razie podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego Methadone hydrochloride INN-FARM jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Pacjentów 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).

U pacjentów leczonych jednocześnie produktem zawierającym agonistę (lub) antagonistę (np. buprenorfinę), dawkę produktu leczniczego 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.

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy zwiększa biodostępność metadonu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Należy wziąć pod uwagę addycyjny efekt jednocześnie stosowanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożycia sorbitolu (lub fruktozy) w diecie. Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych do stosowania doustnego może wpływać na biodostępność innych produktów do stosowania doustnego podawanych jednocześnie. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera 3 mg benzoesu sodowego w 1 ml.

Ten produkt leczniczy zawiera barwnik żółcień pomarańczowa. Lek może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,478 mg sodu na 1 ml. Przy przyjęciu maksymalnej dawki dobowej (150 mg) metadonu, ilość sodu odpowiada w przybliżeniu 3,59% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą, wynoszącego 2 g 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 wynoszącą 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. Produkty wpływające na kwasność moczu: Metadon jest słabą zasadą. Substancje zakwaszające moczu (takie jak chlorek amonu i kwas askorbinowy) mogą zwiększać klirens nerkowy metadonu. Pacjentom leczonym metadonem zaleca się unikanie produktów zawierających chlorek amonu.

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

Jednoczesne leczenie zakażenia wirusem HIV: Przypuszcza się, że niektóre inhibitory proteazy (amprenawir, nelfinawir, abakawir, 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 (ból głowy, ból mięśni, zmęczenie i rozdrażnienie).

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

Dezypramina: Metadon może podwoić stężenie dezypraminy w surowicy krwi.

Reakcje 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 1-2 tygodniach 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 benzodiazepiny, barbiturany, wodzian chloralu i chlormetiazol), przeciwlękowe fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać ogólne działanie depresyjne metadonu podczas terapii skojarzonej (patrz 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 depresyjny na OUN. Należy stosować możliwie jak najmniejszą dawkę i ograniczyć czas leczenia (patrz punkt 4.4.).

Gabapentynoidy:

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

Leki serotonergiczne:

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 (patrz punkt 4.4.).

Zahamowanie perystaltyki:

Jednoczesne stosowanie metadonu i produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit (loperamid i difenoksyilat) 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 przeciwaritmiczne (sotalol, amiodaron i flekainid), leki przeciwpyschotyczne (tiorydazyna, haloperidol, sertindol i fenotiazyny), leki przeciwdepresyjne (paroksetyna, sertralina) lub antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna).

Inhibitory MAO:

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO może prowadzić do nasilonego zahamowania OUN, ciężkiej hipotonii lub bezdechu. Metadonu nie należy łączyć z inhibitorami MAO i nie należy go podawać przez dwa tygodnie po zakończeniu leczenia tymi produktami (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 nie być możliwe, 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 zmniejszone 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. Wpływ samego metadonu na ciążę i niemowlęta urodzone przez matki leczone metadonem jest trudny do oceny ze względu na czynniki zaciemniające obraz, takie jak brak właściwej opieki prenatalnej, złe odżywianie matki, palenie, złe warunki środowiskowe i społeczne. Większość badań wiąże stosowanie metadonu z niską masą urodzeniową.

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 - matczynek, rodzinnych i społeczno-środowiskowych, związanych z zaburzeniami będącymi następstwem używania opioidów, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu metadonu.

Podobnie jak inne opiaty, metadon przenika łożysko w okresie ciąży i u większości noworodków urodzonych przez matki, które otrzymywały leczenie podtrzymujące metadonem występuje depresja oddechowa i noworodkowy zespół abstynencyjny, o ile nie zastosuje się odpowiedniego leczenia. 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.

W razie wystąpienia objawów odstawiennych konieczne może być zwiększenie dawki metadonu.

W trakcie ciąży odnotowano przypadki zwiększonego klirensu i zmniejszonego stężenia leku w osoczu krwi, szczególnie w trzecim trymestrze ciąży. W szczególności nie należy zachęcać pacjentek do poddawania się detoksykacji i zmniejszania dawki w trzecim trymestrze ciąży, ponieważ istnieją dowody wskazujące na to, że nawet niewielkie zmniejszenie dawki u matki może wiązać się z zagrożeniem płodu i jego zgonem.

Nie zaleca się stosowania doustnego roztworu metadonu bezpośrednio przed porodem i podczas porodu, ponieważ przedłużony czas trwania działania metadonu zwiększa ryzyko depresji oddechowej u noworodków (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienne i (lub) depresja oddechowa mogą wystąpić u noworodków urodzonych przez matki, które były leczone przewlekłe metadonem w okresie ciąży. Zespół abstynencyjny może wystąpić u noworodków dopiero po upływie kilku dni od porodu. Z tego powodu oprócz wstępnego

monitorowania pod kątem depresji oddechowej noworodki należy poddawać przedłużonemu monitorowaniu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów odstawienia. Istnieją pewne dowody wskazujące na to, że niemowlęta urodzone przez matki otrzymujące leczenie podtrzymujące metadonem są bardziej narażone na wystąpienie zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS).

Zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia u noworodków, których matki narażone były na metadon w okresie ciąży. Jednak występowały w tych sytuacjach też inne czynniki i nie ustalono jednoznacznie związku przyczynowego (patrz punkt 4.4).

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 odstawiennie u niemowlęcia.

Płodność

Długotrwałe stosowanie opioidów może obniżać stężenia hormonów płciowych, co może prowadzić do zaburzeń płodności u ludzi (patrz punkt 4.4).

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 obsługiwanie maszyn

Metadon wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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. Dalsze informacje na temat wpływu metadonu na zdolność prowadzenia pojazdów podano w wytycznych krajowych.

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.

Najcięższym 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 nietolerujących opioidów. Częstość ich występowania określono według następującej konwencji:

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 ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	U pacjentów z uzależnieniem od opioidów i przewlekłym zapaleniem wątroby obserwowano odwracalną trombocytopenię.
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Podwyższone stężenie prolaktyny przy długotrwałym stosowaniu, niewydolność nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zatrzymywanie płynów w organizmie
	Częstość nieznana	Jadłowstręt, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Euforia, omamy, splątanie
	Niezbyt często	Dysforia, pobudzenie, bezsenność, dezorientacja, zmniejszenie libido
	Częstość nieznana	Uzależnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Sedacja
	Niezbyt często	Ból głowy, omdlenie
	Częstość nieznana	Zespół serotoninowy Metadon może potencjalnie zwiększać ciśnienie śródczaszkowe, zwłaszcza w sytuacji, gdy jest ono już początkowo podwyższone.
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie, zwężenie źrenic, suchość oczu
	Częstość nieznana	Oczopląs
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Częstość nieznana	Utrata słuchu
Zaburzenia serca	Rzadko	Bradykardia, kołatanie serca, przypadki wydłużeniem odstępu QT i <i>torsade de pointes</i> , zwłaszcza przy dużych dawkach metadonu
	Częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca, niedociśnienie
	Rzadko	Zapaść, wstrząs
Choroby 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
	Częstość nieznana	Zespół ośrodkowego bezdechu sennego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Suchość jamy ustnej, zapalenie języka

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość	Zdarzenia niepożądane
	Rzadko	Zwolnienie motoryki jelit (nieδροżność)
	Częstość nieznana	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Dyskineza dróg żółciowych
	Częstość nieznana	Zaburzenia czynności zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Przejęciowa wysypka, nadmierne pocenie
	Niezbyt często	Świąd, pokrzywka, inna wysypka, a w bardzo rzadkich przypadkach pokrzywka krwotoczna
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu, działanie antydiuretyczne
	Częstość nieznana	Metadon w skojarzeniu z innymi opioidami może powodować skurcz dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obniżona potencja, mlekoktok, bolesne miesiączkowanie, brak miesiączki
	Częstość nieznana	Zgłaszano przypadku związku pomiędzy przedłużonym stosowaniem metadonu a występowaniem ginekomastii, upośledzenia płodności (patrz punkt 4.6), zaburzeń czynności seksualnych (zaburzenia wzwodu, libido, orgazmu), obniżenie stężenia hormonów płciowych (patrz punkt 4.4 i 4.6).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, senność
	Niezbyt często	Obrzęk kończyn dolnych, astenia, obrzęk, hipotermia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

Zespół odstawienny (abstynencyjny): Przewlekłe stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych może wiązać się z wystąpieniem uzależnienia fizycznego. Nagłe przerwanie podawania opioidów lub podanie antagonistów opioidów może wywołać zespół abstynencyjny. Objawy odstawienne, które można zaobserwować po przerwaniu podawania opioidów obejmują: bóle ciała, biegunka, piloerekcja, jadłowstręt, nerwowość lub nadpobudliwość, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, drżenie lub dreszcze, kolkowy ból brzucha, nudności, zaburzenia snu, nieprawidłowe nasilenie pocenia i ziewania, osłabienie, tachykardia i niewyjaśniona gorączka. Przy odpowiednim dostosowaniu dawki i stopniowym odstawianiu opioidów te objawy są zazwyczaj łagodne.

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 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

Objawy ciężkiego przedawkowania obejmują depresję oddechową, skrajną senność prowadzącą do otępienia lub śpiączki, maksymalne zwężenie źrenic, zwiótczenie mięśni szkieletowych, zimną i wilgotną skórę, a niekiedy bradykardię i niedociśnienie tętnicze. Zgłoszono przypadki hipoglikemii. W ciężkim przedawkowaniu, zwłaszcza przy podaniu dożylnym, może 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 klinicznej depresji oddechowej lub krążeniowej. Zaleca się podawanie naloksonu.

W razie wskazań należy stosować tlen, płyny dożylnie, 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: Inne leki działające na układ nerwowy; Leki stosowane 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*-izomer. *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 anty-antagonistycznego 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 transferu pomiędzy niektórymi częściami rezerwuaru tkankowego 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 wydalone w różnym stopniu z kałem i moczem. Wydalanie metadonu znacznie zwiększa się przy zakwaszeniu moczu. Około 30% dawki jest wydalone z kałem, ale odsetek ten jest zwykle zmniejszony przy wyższych dawkach. Około 75% całkowitej eliminacji odbywa się w formie niesprężonej.

Szczególne grupy pacjentów

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

Toksyczny wpływ na rozród

Zgłaszano zaburzenia rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego w niestandardowych badaniach chomików i myszy, które otrzymywały wysokie dawki metadonu we wczesnej ciąży.

Działanie rakotwórcze

Niestandardowe długoterminowe badania karcynogenności u gryzoni nie wskazują na działanie rakotwórcze.

Brak jest innych przedklinicznych danych, które mogłyby mieć znaczenie dla lekarza przepisującego lek, poza danymi, które podano w innych punktach tej Charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)

Glicerol

Sodu benzoesan (E 211)

Kwas cytrynowy jednowodny

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Żółcień pomarańczowa (E 110)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 3 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu pojemnika: 90 dni przy przechowywaniu w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego typu III, zawierająca 100 ml roztworu doustnego, z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z wkładką z PE i pierścieniem gwarancyjnym oraz ulotka dołączona do opakowania w tekturowym pudełku.

Butelka ze szkła brązowego typu III, zawierająca 1000 ml roztworu doustnego, z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z wkładką z PE i pierścieniem gwarancyjnym oraz ulotka dołączona do opakowania w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25492

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-08-05

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

22.07.2026