

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Metadon Krka 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg metadonijevega klorida, kar ustreza 8,95 mg metadona.

Pomožna snov:

- metilparahidroksibenzoat (E218): 1 mg/ml peroralne raztopine

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina.

Peroralna raztopina je bistra in brezbarvna tekočina, brez vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo uporabljamo kot pomožno sredstvo pri zdravljenju znakov in simptomov akutno nastalega abstinencijskega sindroma in pri detoksikaciji odvisnih od heroina in drugih opioidnih drog ter zdravljenju odvisnih od heroina in drugih opioidnih drog v sklopu vzdrževalnega metadonskega programa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za zdravljenje odvisnosti od heroina in ostalih opioidnih drog uporabljamo samo peroralne odmerke metadona.

Prvi dan zdravljenja naj odmerki ne presežejo 20 mg do 40 mg (2 ml do 4 ml) zdravila Metadon Krka. Zaradi akumulacijskega učinka naslednje dni odmerka ne povečujemo, razen v primeru hudih abstinencijskih težav, vendar le po 5 mg do 10 mg (0,5 ml do 1 ml) dnevno. Predpisani odmerek pri hitri detoksikaciji postopno zmanjšujemo vsak dan ali vsak drugi dan po 5 do 10 odstotkov, odvisno od bolnikovega odgovora.

Dolgotrajna detoksikacija lahko traja nekaj dni do nekaj mesecev, v primeru recidiva odmerek zopet povečamo.

Detoksikacija ni smiselna če bolnik še jemlje droge.

V vzdrževalnem metadonskem programu lahko postopoma povečamo odmerek do 100 mg (10 ml) dnevno, izjemoma je lahko tudi večji. 100-miligramske (10 ml) ali večje dnevne odmerke mora za posamezno osebo dovoliti pristojni strokovni organ, ki ga imenuje Zdravniška zbornica Slovenije na predlog Republiškega strokovnega kolegija za psihiatrijo.

Indikacije za vključitev v vzdrževalni metadonski program lahko določijo le pooblaščen psihiatri v ustanovah, ki jih pooblasti Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Ti so tudi zavezani upoštevati vsa navodila za terapevtsko vodenje odvisnih od drog.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic je treba odmerek metadona prilagoditi glede na stopnjo okvare teh organov. Zaradi pomanjkanja izkušenj pri teh bolnikih so priporočeni odmerki za

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

polovico manjši od le-teh za ostale odrasle bolnike (začetni odmerek zdravila Metadon Krka naj znaša od 5 mg do 10 mg na dan oziroma 0,5 ml do 1 ml na dan, vzdrževalni pa do 50 mg oziroma do 5 ml na dan).

Odmerjanje pri starejših bolnikih

Stari in slabotni bolniki ter ljudje s težavami pri dihanju so lahko preobčutljivi za učinke metadona, zato morajo zaradi nevarnosti zaviranja dihanja uporabljati manjše odmerke (začetni odmerek zdravila Metadon Krka naj znaša od 5 mg do 10 mg na dan oziroma 0,5 ml do 1 ml na dan, vzdrževalni pa do 50 mg oziroma do 5 ml na dan).

Otroci

Metadon Krka je kontraindiciran pri otrocih mlajših od 16 let (glejte poglavje 4.3). Pri osebah, starih od 16 do 18 let, metadon uporabljamo le v programu zdravljenja odvisnosti od narkotikov in le pod pogojem, da njihovi starši pisno pristanejo na uporabo metadona.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Ne dajemo ga nosečnicam neposredno pred porodom in med porodom (glejte poglavje 4.6).
- Ne dajemo ga otrokom mlajšim od 16 let.
- Metadona ne dajemo bolnikom z akutno respiratorno insuficienco (akutna bronhialna astma), akutno zastrupitvijo z alkoholom, bolnikom s povečanim intrakranialnim tlakom, poškodbo glave, akutnim abdomnom in pri zvečanem tveganju za nastanek paralitičnega ileusa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med dolgotrajnim zdravljenjem z metadonom se lahko pojavi odvisnost morfinskega tipa. Po dolgotrajnem zdravljenju odmerke metadona zmanjšujemo postopno, da se izognemo odtegnitvenemu sindromu.

Med dolgotrajno uporabo se pojavi indukcija jetrnih encimov, ki zvečajo presnovo metadona, to pa povzroči toleranco nanj. Hkrati se pojavi tudi toleranca na zaviralni učinek na dihanje. Zaradi nevarnosti pojava zaviranja dihanja odmerek metadona povečujemo previdno.

Pri bolnikih, ki so jemali metadon, predvsem v odmerkih večjih od 100 mg na dan, so poročali o primerih podaljšanja dobe QT in aritmijah vrste torsades de pointes. Metadon dajemo previdno bolnikom s povečanim tveganjem za pojav podaljšanja dobe QT.

Metadon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zato mora bolnik, ki leži ali sedi, vstati počasi.

Metadon dajemo posebej previdno bolnikom, ki imajo akutne napade astme, kronično obstruktivno pljučno bolezen ali pljučno srce, druge kronične motnje pri dihanju, hipoksemijo ali hiperkapnijo, ker se lahko pri njih pojavi hujša depresija dihanja.

Uporaba metadona ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo drisko in psevdomembranozni kolitis zaradi jemanja antibiotikov, drisko zaradi zastrupitve ali hudo vnetno bolezen debelega črevesa. Zdravljenje z metadonom prav tako ni primerno za bolnike z akutnim abdomnom. Metadon lahko prikrrije znake bolezni ter tako onemogoči diagnosticiranje in zdravljenje.

Metadon dajemo zelo previdno bolnikom, ki imajo poškodbe glave, možganske okvare, povečan intrakranialni tlak, hipotirozo, hipertrofijo prostate, strikturo sečnice, Addisonovo bolezen, ali so preobčutljivi za narkotične analgetike.

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic je treba odmerek metadona prilagoditi glede na stopnjo okvare teh organov.

Športniki ne smejo uporabljati metadona, saj je le-ta na listi prepovedanih snovi, njegova prisotnost pa se ugotavlja pri dopińških kontrolah.

Pri osebah, starih od 16-18 let, metadon uporabljamo le v programu zdravljenja odvisnosti od narkotikov in le pod pogojem, da njihovi starši pisno pristanejo na uporabo metadona.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Metadon Krka vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba metadona z alkoholom in ostalimi depresorji osrednjega živčevja (inhibitorji monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi, benzodiazepini, splošni anestetiki, ostali narkotični analgetiki) lahko poveča depresivni učinek na dihanje in na osrednje živčevje ter hipotenzivni učinek. Zdravila, ki spodbujajo jetrne encime (npr. rifampicin), lahko znižajo koncentracijo metadona v krvi in izzovejo abstinenčne simptome pri odvisniku, ki se zdravi z metadonom. Sočasna uporaba metadona z narkotiki iz skupine agonistov-antagonistov (npr. pentazocin) lahko pri odvisnikih prav tako izzove abstinenčne simptome.

Buprenorfin lahko zmanjša terapevtski učinek metadona. Naltrekson in nalokson (antidot metadona) pa lahko popolnoma zavre njegov učinek.

Depresivni učinek metadona na osrednje živčevje lahko okrepijo zaviralci živčno-mišičnega prevajanja, ker že sami zaviralno delujejo na dihanje.

Sočasna uporaba metadona z antihipertenzivi lahko poveča njihov hipotenzivni učinek.

Antiholinergična zdravila in druga zdravila, ki upočasnjujejo črevesno peristaltiko, lahko v kombinaciji z metadonom povzročijo hudo obstipacijo.

Pri hkratni uporabi metadona se zveča plazemska koncentracija zidovudina.

Sočasno jemanje cimetidina ali fenitoina okrepi učinke metadona.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporabe metadona med nosečnostjo ne priporočamo. Dajemo ga samo v posameznih primerih, kadar pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za otroka. Pri novorojenčkah mater, ki med nosečnostjo jemljejo metadon, se lahko pojavijo hipotonija, respiratorna insuficienca in zasvojenost oziroma abstinenčni sindrom.

Metadona tudi ne smemo uporabljati med porodom, ker njegovo dolgotrajno delovanje povečuje nevarnost depresije dihanja pri novorojenčku (glejte poglavje 4.3).

Metadon se izloča z materinim mlekom. Dojenje med zdravljenjem z metadonom ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Metadon Krka ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravnik in farmacevt morata bolnika opozoriti, da med zdravljenjem ne sme upravljati vozil ali strojev.

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z metadonom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Pogosti	Redki	Zelo redki
Bolezni živčevja	bruhanje, zaspanost, zmedenost, vrtoglavica	slabost, nemir, spremembe razpoloženja, halucinacije	porast intrakranialnega tlaka, hipotermija
Očesne bolezni		mioza	
Srčne bolezni		bradikardija, palpitacije, podaljšanje dobe QT, torsades de pointes	
Žilne bolezni		rdečica obraza, ortostatska hipotenzija	
Bolezni prebavil	zaprtje	suhost ust	
Bolezni kože in podkožja	prekomerno potenje		srbež, urtikarija
Bolezni sečil		težave pri uriniranju, spazem ureterjev in žolčnih izvodil, antidiuretični učinek	

Večji odmerki lahko povzročijo rigidnost mišic, depresijo dihanja ter hipotenzijo z insuficienco krvnega obtoka in poglobljanjem kome. Lahko se pojavijo tudi krči, posebno pri novorojenčkih.

Pri dolgotrajni uporabi metadona se razvije toleranca in odvisnost.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja so hladna in vlažna koža, zmedenost, huda vrtoglavica, krči, izrazita zaspanost, hipotenzija, živčnost in nemir, izrazita mioza, upočasnjeno bitje srca, upočasnjeno ali oteženo dihanje in huda slabost, ki lahko preide v nezavest.

Preveliko odmerjanje metadona lahko povzroči prenehanje delovanja srca in dihanja, koma in smrt. Preveliko odmerjanje metadona zdravimo z narkotičnim antagonistom naloksonom intravensko (lahko tudi i. m. ali s. c.), v odmerku 0,4 mg do 2 mg. Intravenski odmerek naloksona lahko ponavljamo vsake 2 do 3 minute ali zdravljenje nadaljujemo z infuzijo, katere hitrost je odvisna od bolnikovega odgovora. Ob naloksonu depresorni učinki metadona hitro izzvenijo. Uporaba naloksona lahko pri bolnikih, zasvojenih z metadonom, izzove abstinenčni sindrom.

Če je oseba odvisnik in ni v neposredni življenjski nevarnosti, mu lahko v presledkih 2-3 minute previdno damo manjše odmerke (od 0,1 mg do 0,2 mg) naloksona. Novorojenčkom in otrokom

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dajemo nalokson v odmerku 10 µg/kg telesne mase, odmerek pa lahko ponavljamo vsake 2 do 3 minute, dokler ne dosežemo terapevtskega odgovora. Zaradi depresije dihanja in drugih življenjsko nevarnih neželenih učinkov je treba omogočiti prehodnost zračnih poti, vzdrževati dihanje in intravensko nadomeščati tekočino in/ali dati vazopresorje ter zagotoviti ostale podporne ukrepe. Zaradi precej daljšega delovanja metadona od delovanja naloksona moramo bolnika nadzirati, da bi lahko pravočasno opazili ponovni pojav simptomov prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opoidi, oznaka ATC: N07BC02.

Metadon je sintetični narkotični analgetik iz skupine difenilpropilaminov. Analgetično deluje tako, da se veže na opioidne receptorje μ v osrednjem živčevju in deluje agonistično. Spremeni zaznavanje bolečin v hrbtenjači in na višjih ravneh osrednjega živčevja ter emocionalni odziv na bolečine. Receptorji μ so po vsem osrednjem živčevju, še posebej v limbičnem sistemu (frontalni in temporalni korteks, amigdaloidno telo, hipokampus), talamusu, striatumu, hipokampusu, mezencefalonu in I., II., IV. in V. lamini zadnjega roga hrbtenjače. Analgetični učinek se pojavi 30 minut do 1 uro po peroralnem zaužitju metadona, največji je uro in pol do dve uri po uporabi. Metadon učinkuje 4 do 6 ur. Zavira refleks kašlja, in sicer tako, da neposredno deluje na središča, najverjetneje v podaljšani hrbtenjači ali ponosu.

Metadon med detoksikacijo odvisnikov (ti ga vzamejo peroralno) nadomesti druge narkotike in preprečuje pojav abstinencnega sindroma ali jih vsaj bistveno ublaži. Med kontinuirano uporabo metadona se pojavi navzkrižna toleranca na stimulacijske učinke drugih narkotikov in zmanjša bolnikova potreba po njih.

Lokalno in najbrž tudi osrednje delujoči metadon upočasnjuje črevesno peristaltiko.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metadon je zelo lipofilen in se po peroralni uporabi hitro absorbira, vendar nepopolno. Največja plazemska koncentracija se doseže po 4 urah. Povprečna plazemska koncentracija metadona je po peroralnem vzdrževalnem odmerku 40 mg na dan 182 ng/ml, po odmerku 80 mg pa 420 ng/ml. Plazemska koncentracija se počasi zmanjšuje.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 71 do 88 % metadona. Povprečna biološka uporabnost je 85-odstotna. Razporeditveni volumen je 3,6 l/kg. Njegove koncentracije so zelo velike v pljučih, jetrih in ledvicah. Prehaja skozi posteljico. Njegova koncentracija je zelo velika tudi v mleku.

Presnova in izločanje

Presnavlja se v glavnem z demetilacijo v jetrih. Nespremenjen se izloča s sečem in v obliki presnovkov. Zaradi nepopolne absorpcije se v seč izloči samo 52 % peroralnega odmerka. Z blatom se izloči le malo metadona. Biološka razpolovna doba je približno 25 ur (13 do 47 ur). Razpolovna doba izločanja metadona je dolga, zato se lahko kopiči. Pomemben dejavnik, ki vpliva na razpolovno dobo izločanja, je pH seča. Kadar je pH višji, je izločanje s sečem počasnejše; izloča se 24 do 75 ur. Počasnejše je tudi pri bolnikih s karcinomom in pri ljudeh, ki so stari več kot 65 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Rezultati študij akutne toksičnosti, izvedenih na miših, podganah in opicah, so glede na vrednosti ED₅₀ in znake toksičnosti pokazale relativno visoko toksičnost metadona. Znaki akutne toksičnosti vključujejo akutno depresijo, midriazo, salivacijo, lakrimacijo, mišično šibkost in resno depresijo dihanja. Vzrok smrti živali po dajanju toksičnega odmerka je respiratorni arest.

Študije toksičnosti po večkratnem dajanju metadona laboratorijskim živalim so pokazale od odmerka odvisne spremembe v funkcijah centralnega živčnega in imunskega sistema. Toksične učinke metadona so opazili na jetrih, vranici in pljučih. Pojavilo se je tudi zaviranje rasti živali. Drugih sprememb pri podganah in miših, ki so dve leti dobivale metadon oralno, ni bilo.

Metadon, ki so ga živali dobivale parenteralno ali oralno, je učinkovalo na njihovo plodnost in splošne reprodukcijske sposobnosti. Študije vpliva na reprodukcijo so pokazale, da metadon, ki so ga oralno dobivale breje podgane in kunci, nima teratogenega učinka. Pri mladičih, rojenih materam, zasvojenim z metadonom, so ugotovili nižjo telesno težo in težo možganov. Pri mladičih so se pojavili znaki odtegnitve.

Številni *in vitro* in *in vivo* testi niso pokazali mutagenih učinkov metadona, čeprav obstaja nekaj podatkov o mutacijah zarodnih celic.

V dolgotrajnih raziskavah karcinogenosti so ugotovili, da metadon po oralnem dajanju nima karcinogenih učinkov na miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilenglikol (E1520)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka, brizga za peroralno dajanje: 100 ml peroralne raztopine, v škatli.

Steklenica (steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka, brizga za peroralno dajanje: 200 ml peroralne raztopine, v škatli.

Steklenica (steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka: 1000 ml peroralne raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporaba je možna samo v pooblaščenih ustanovah, ki jih določi Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije in le v primerih, ko metadon uvede pooblaščen psihiater oziroma v zdravstvenih ustanovah, ki izvajajo detoksikacijo in zdravljenje akutnega abstinenčnega sindroma pri odvisnih od heroina in ostalih opioidnih drog.

1.3.1	Methadone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

100 ml: 5363-I-60/11
200 ml: 5363-I-61/11
1000 ml: 5363-I-62/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 19. 7. 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 1. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2009