

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metadonijev klorid Alkaloid-INT 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg metadonijevega klorida.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

1 ml peroralne raztopine vsebuje 300 mg tekočega (nekrystalizirajočega) sorbitola (E420) (kar je enako 210 mg sorbitola) in 0,5 mg natrijevega benzoata (E211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Brezbarvna, bistra raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Med detoksikacijo za preprečitev pojava odtegnitvenega sindroma ter lajšanje fizioloških in psiholoških posledic pri odvisnikih od heroina ali drugih opioidnih drog;
- vzdrževalno substitucijsko zdravljenje odvisnosti od heroina in drugih opioidnih drog.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Detoksikacija

Začetni odmerek metadona za stabiliziranje po prenehanju uporabe ilegalnih opioidov ali za detoksikacijo je tolikšen, da prepreči odtegnitvene simptome. Za stabilizacijo (odsotnost izrazitih odtegnitvenih simptomov) ponavadi zadošča dnevni odmerek od 40 do 60 mg, včasih pa tudi večji. Ko je bolnikovo stanje več dni stabilno, se lahko začne odmerek metadona postopno zmanjševati, bodisi vsak dan bodisi vsak drugi dan, dokler njegova uporaba ni več potrebna. Pri hospitaliziranih bolnikih se dnevni odmerek ponavadi zmanjša za 20 odstotkov, pri ambulantno zdravljenih bolnikih pa mora biti zmanjševanje bolj postopno.

Vzdrževalni programi

Odmerjanje je individualno in mora biti zaradi specifičnih farmakokinetičnih lastnosti metadona prilagojeno bolnikovemu odzivu.

Na začetku vzdrževalnega zdravljenja prejme močno odvisen uživalec opioidnih agonistov ponavadi najprej 30 mg metadona, nato pa po potrebi čez 3 do 8 ur še 10 mg. Največji skupni odmerek prvega dne znaša 40 mg, razen če je v bolnikovi zdravstveni dokumentaciji zabeleženo, da tolikšen odmerek v

preteklosti ni zavrl odtegnitvenih simptomov. Če bolnik nekaj dni pred začetkom metadonskega zdravljenja ni jemal opioidnih agonistov ali če ni hudo odvisen od teh učinkovin, lahko prejme samo polovico omenjenega odmerka.

Postopek začetka zdravljenja je strnjeno predstavljen v spodnji preglednici:

Dan	Čas (ure)	Odmerek (mg)	Opomba
1	0	20–30	običajen začetni odmerek
1	3+	5–10	vztrajen objektivni ali subjektiven abstinenčni sindrom
1	6+	5–10	vztrajen objektivni ali subjektiven abstinenčni sindrom
2	0	5, 10 ali 20 več kot prejšnji skupni dnevni odmerek	prilagoditev (zvečanje ali zmanjšanje) temelji na odzivu na skupen odmerek prejšnjega dne
2	3+	5–10	vztrajen objektivni ali subjektiven abstinenčni sindrom
3	0	5, 10 ali 20 več kot prejšnji skupni dnevni odmerek	prilagoditev (zvečanje ali zmanjšanje) temelji na odzivu na skupen odmerek prejšnjega dne
4–10	0	5, 10 ali 20 več kot prejšnji skupni dnevni odmerek	odmerek se lahko ponovi vsak dan s stalnim ocenjevanjem stabiliziranja in prilagajanjem odmerka, dokler se ne doseže vnaprej določene zgornje meje

Za stabilizacijo ponavadi zadošča vzdrževalni dnevni odmerek od 40 do 100 mg, včasih pa tudi več. Odmerke, večje od 150 mg dnevno, mora za vsakega bolnika dovoliti strokovni organ Ministrstva za zdravje (Svet koordinacije centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog). Vzdrževalno odmerjanje je treba redno ocenjevati in ga, kadar je to potrebno, zmanjšati.

Na vsake tri mesece je treba v timu oceniti napredek zdravljenja in skupaj z bolnikom napraviti načrt nadaljnjega zdravljenja. Z morebitno detoksikacijo se začne šele po vzpostavitvi trdne abstinence. Bolnika se pred tem ne vzpodbuja, da bi zmanjševal odmerek metadona.

Pri vseh bolnikih iz vzdrževalnega programa je treba razmisliti o prenehanju metadonskega zdravljenja, še posebej tedaj, ko jemljejo na dan od 10 do 20 mg metadona.

Opomba

Odmerek metadona za detoksikacijo ali vzdrževalno zdravljenje je treba prilagoditi tako, da so odtegnitveni simptomi nadzorovani, vendar se ne pojavita respiratorna depresija ali izrazita sedacija.

Medtem ko se za detoksikacijo uporabljajo postopno vse manjši odmerki metadona, se pri vzdrževalnem zdravljenju uporabljajo sorazmerno stabilni nadomestni odmerki metadona, cilj v obeh primerih pa je prenehanje uporabe zdravila.

Vzdrževalni metadonski programi morajo poleg uporabe metadona obsegati vse možne medicinske in rehabilitacijske ukrepe s psihosocialnim svetovanjem.

Prehod s peroralne uporabe na parenteralno

Peroralna uporaba metadona je priporočljiva za detoksikacijo in obvezna pri vzdrževalnem zdravljenju. Če kadar koli med detoksikacijo ali vzdrževalnim zdravljenjem bolnik peroralnega jemanja metadona zaradi slabosti ali bruhanja, povezanega z akutnim zapletom bolezni, ne prenaša, ga je treba hospitalizirati in mu metadon dajati parenteralno. Odmerek metadona je treba zmanjšati za polovico in ga pozneje po potrebi prilagoditi. Bolnik prejema na dan po dve injekciji, in sicer subkutano ali intramuskularno; vsak odmerek znaša približno četrtnino skupnega dnevnega peroralnega odmerka.

Pediatrična populacija

Detoksikacija

Zdravilo Metadonijev klorid Alkaloid-INT ni primerno za mlajše od 16 let.

Vzdrževalni programi

Zdravilo Metadonijev klorid Alkaloid-INT ni primerno za mlajše od 16 let.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba presledke med odmerki metadona podaljšati. Bolniki z blago okvaro ledvic (glomerulna filtracija od 60 ml/min (1 ml/s) do 89 ml/min (1,48 ml/s)) smejo metadon dobiti na vsakih šest ur, bolniki z zmerno okvaro ledvic (glomerulna filtracija od 30 ml/min (0,5 ml/s) do 59 ml/min (0,99 ml/s)) na osem ur, bolniki s hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija od 15 ml/min (0,25 ml/s) do 29 ml/min (0,49 ml/s)) pa na vsakih 8 do 12 ur.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Bolnikom s stabilno kronično boleznijo jeter, natančneje s cirozo, vzdrževalnega odmerka metadona ni potrebno spreminjati.

V primeru nenadnih sprememb stanja jeter se lahko razpoložljivost metadona bistveno spremeni, zaradi česar je treba po potrebi njegov odmerek prilagoditi.

Odmerjanje pri starejših

Razpolovna doba metadona je dolga, zato se lahko začne po ponavljajočem odmerjanju kopičiti, še posebej pri starejših ali oslabeledih bolnikih.

Starejši bolniki naj dobivajo najmanjši možni odmerek metadona.

Način uporabe

za peroralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- respiratorna depresija, obstruktivna bolezen dihal, akutni napad astme, poškodbe glave ali povišan intrakranialni tlak, pankreatitis, nejasen akutni abdomen, akutna intermitentna porfirija, pa tudi nevralgija, migrena in kašelj, ki se jih lahko zdravi tudi z drugimi zdravili, pri katerih obstaja manjša možnost razvoja odvisnosti;
- sočasna uporaba zaviralcev MAO ali 15-dnevno obdobje po koncu njihove uporabe (glejte poglavje 4.5);
- sočasna uporaba naltreksona (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metadon se uporablja previdno pri bolnikih v šoku, z oslabiljeno dihalno funkcijo, astmo, hipotenzijo, miastenijo gravis, hipertrofijo prostate, obstruktivno ali vnetno črevesno boleznijo, boleznimi žolčnih poti in konvulzivnimi motnjami.

Učinek metadona je lahko močnejši in/ali traja dlje časa pri bolnikih, ki imajo hipotirozo, miksedem, kronični nefritis, odpoved jeter, okvaro delovanja nadledvične žleze, hipertrofijo prostate, krče ali sladkorno bolezen in pri nosečnicah.

Metadon stabilizira membrano, podobno kot dekstropropoksifen, in lahko blokira prevajanje po živcih. Po več dneh se lahko zaradi kopičenja metadona pojavijo zapleti v obliki srčnih aritmij ali kardiovaskularnega kolapsa.

Med zdravljenjem z metadonom, posebej z velikimi odmerki (> 100 mg/dan), so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in motnjah srčnega ritma tipa *torsade de pointes*. Metadon je potrebno

uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za podaljšanje intervala QT. Previdnost je potrebna pri bolnikih:

- z motnjami srčnega prevajanja, tudi v preteklosti,
- z napredovano boleznijo srca ali z ishemično boleznijo srca,
- z boleznijo jeter,
- s podatki o nenadni smrti v družini,
- z elektrolitskimi nenormalnostmi, kot sta hipokaliemija, hipomagneziemija,
- ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki podaljšajo interval QT,
- ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko povzročijo elektrolitske nenormalnosti,
- ki se sočasno zdravijo z zaviralci citokroma P450 3A4 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT ali v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili, ki imajo potencial za podaljšanje intervala QT, se priporoča EKG snemanje pred zdravljenjem z metadonom in po stabilizaciji odmerka. EKG snemanje se priporoča tudi pri bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja za podaljšanje intervala QT, in sicer pred titriranjem odmerka na več kot 100 mg/dan in 7 dni po titraciji.

Metadon lahko izzove ortostatsko hipotenzijo, zato je treba iz ležečega ali sedečega položaja vstajati počasi.

Za preprečitev dodatnega seštevalnega depresivnega delovanja je treba zmanjšati odmerke metadona in ga uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tudi druge depresorje osrednjega živčnega sistema.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju celokupnega odmerka opioidov.

Tveganje pri sočasnem jemanju sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasno jemanje zdravila Metadonijev klorid Alkaloid-INT in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil omejeno le na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje zdravila Metadonijev klorid Alkaloid-INT in sedativnih zdravil, je potrebno uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede pojava znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Indikacija za prvo predpisovanje metadona pri zdravljenju odvisnosti od opioidov se postavi le timsko v centrih za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od drog in le v skladu z veljavno doktrino zdravljenja odvisnosti z metadonom. V timu mora obvezno sodelovati psihiater.

Za zdravljenje odvisnosti od opioidov se uporabljata naslednji farmacevtski obliki: peroralne kapljice, raztopina in peroralna raztopina, ki se ne smeta injicirati. Odmerki, ki jih bolnik dobi v roke, naj bodo pakirani v posebnih stekleničkah z varovalnim pokrovom, jasno označeni in jih je potrebno hraniti izven dosega otrok.

Iz varnostnih razlogov je priporočljivo, da se bolnikom v vzdrževalnem metadonskem zdravljenju daje metadon pod vsakodnevnim nadzorom in to v pripravljene raztopine, ki zadošča za kratek čas. Prav tako je priporočljivo, da se zaradi možnosti zlorabe (injiciranje metadona) vsak odmerek razredči z vodo (ali drugo primerno tekočino, na primer gostim pomarančnim sokom).

Motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Metadon je opioidni analgetik in sam po sebi povzroča močno zasvojenost. Zaradi dolge razpolovne dobe se lahko začne kopičiti. Enkratni odmerek, ki olajša simptome, lahko v primeru vsakodnevne uporabe povzroči kopičenje in celo smrt.

Kot pri drugih opioidih se po večkratni uporabi metadona lahko razvijejo toleranca, fizična in/ali psihološka odvisnost. Toleranca se pri dolgotrajnem zdravljenju lahko razvije zaradi avtoindukcije jetrnih mikrosomskih encimov in posledične okrepitev presnove metadona. Po prenehanju uživanja metadona lahko hitro pride do zmanjševanja tolerance za odmerek, ki ga je bolnik dotlej prenašal, in posledičnega predoziranja. Nevarnost za predoziranje z metadonom se lahko zmanjša tako, da se pred začetkom vzdrževalnih metadonskih programov opravijo testi delovanja jeter in preiskave seča ter tako ugotovi navzočnost drog in zmanjša začetni odmerek metadona. Zaradi istih razlogov se metadona med njegovo podaljšano uporabo ne sme uporabljati več kot dvakrat na dan.

Po hitrem ali nenadnem prenehanju uporabe metadona se lahko pojavi odtegnitveni sindrom. Da se izognemo odtegnitvenemu sindromu, odmerke metadona po dolgotrajnem zdravljenju zmanjšujemo postopno.

Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Metadonijev klorid Alkaloid-INT lahko povzročita preveliko odmerjanje in/ali smrt.

Tveganje za pojav motnje uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder) je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (pri starših ali sorojencih) motnje uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. hujša depresija, anksioznost in osebne motnje), zato je treba tem bolnikom metadon dajati še posebej previdno.

Bolnike je treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje prošnje za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihoaktivnih zdravil (npr. benzodiazepinov). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s strokovnjakom za zasvojenost.

Dopinske kontrole

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

Adrenalna insuficienca

Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno adrenalno insuficienco, zaradi česar je potrebno spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi adrenalne insuficience lahko vključujejo slabost, bruhanje, izgubo apetita, utrujenost, šibkost, omotico ali nizek krvni tlak.

Zmanjšanje spolnih hormonov in povečanje ravni prolaktina

Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z znižanjem ravni spolnih hormonov in povišanjem ravni prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Hipoglikemija

O hipoglikemiji so poročali v povezavi s prekomernim odmerjanjem ali povečanim odmerjanjem metadona. Redno spremljanje ravni krvnega sladkorja se priporoča med večanjem odmerka metadona (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Zdravilo Metadonijev klorid Alkaloid-INT vsebuje pomožno snov tekoči (nekrystalizirajoči) sorbitol (E420). Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti tega zdravila.

Zdravilo Metadonijev klorid Alkaloid-INT vsebuje tudi pomožno snov natrijev benzoat (E211). Čeprav to zdravilo ni namenjeno uporabi pri novorojenčkih, je pomembno vedeti, da povečanje

bilirubinemije, ki je posledica sprostitve bilirubina z albumina zaradi prisotnosti benzoata, lahko poveča neonatalno zlatenico, ki se lahko razvije v bilirubinsko encefalopatijo (kopičenje nekonjugiranega bilirubina v možganskem tkivu).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 1 ml peroralne raztopine, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Pediatrična populacija

Otrokom se sme metadon dati samo v izjemnih primerih, kot sta npr. detoksikacija in vzdrževalno zdravljenje pri mladostnikih, starih 16 let in več. V takem primeru se priporoča, da se v zdravljenje vključi svojce ali skrbnike.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba metadona z zaviralci MAO ali v 15-dnevnem obdobju po koncu njihove uporabe je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba naltreksona in opioidov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odvisnike, ki prejemajo metadon namesto drugih narkotikov, je treba pred uporabo naltreksona detoksicirati in se tako izogniti pojavu akutnega odtegnitvenega sindroma v prvih petih minutah po uporabi zdravila. Bolniki pred začetkom zdravljenja z naltreksonom vsaj 7 do 10 dni ne smejo jemati opioidov. Bolnikom, ki bi v primeru prezgodnjega jemanja naltreksona sami želeli odpraviti odtegnitvene težave, zaradi možnega predoziranja z opiaty grozi smrtna nevarnost.

Buprenorfin lahko (tako kot drugi opioidni agonisti-antagonisti) pospeši pojav odtegnitvenih simptomov pri telesno odvisnih bolnikih, ki kronično prejemajo metadon.

Metadon je treba uporabljati zelo previdno, poleg tega pa je treba njegove odmerke tudi zmanjšati pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druge depresorje osrednjega živčnega sistema, na primer druge opioidne analgetike, splošne anestetike, fenotiazine, druge trunkvilizante, sedative-hipnotike, triciklične antidepresive ali metoheksital, in se tako izogniti zvečanemu depresivnemu učinku.

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasno jemanje opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Gabapentinoidi

Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) poveča tveganje prevelikega odmerjanja opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Serotonergična zdravila

Serotonergični sindrom se lahko pojavi pri sočasnem jemanju metadona s petidinom, zaviralci monoaminske oksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.3) in serotoninskimi učinkovinami, kot so selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), neselektivni zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe psihičnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevro-muskularne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Farmakokinetične interakcije

Zdravila, ki povzročijo kislost ali alkalnost seča, lahko vplivajo na izločanje metadona, saj se telesni očistek zveča, kadar je pH kisel (nevarnost pojava odtegnitvenih simptomov), in zmanjša, kadar je pH alkalen (nevarnost zastupitve).

Zaradi sočasne uporabe zdravil, ki povzročajo presnovo metadona s pomočjo citokroma P450 3A4 (na primer abakavir, karbamazepin, nevirapin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, ritonavir, efavirenz), se lahko zmanjša učinkovitost metadona in zveča nevarnost pojava odtegnitvenih simptomov.

Sočasna uporaba metadona z metamizolom, ki inducira presnovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij metadona z možnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in metadona potrebna previdnost. Klinični odziv in/ali ravni zdravil je treba ustrezno spremljati.

SSRI (fluvoksamin, fluoksetin) zavirajo presnovo metadona preko citokroma P450 3A4 in lahko zvišajo raven metadona (nevarnost zastrupitve).

Kanabidiol: Sočasna uporaba kanabidiola lahko povzroči povečane koncentracije metadona v plazmi.

Metadon lahko zveča plazemsko koncentracijo zidovudina, zaradi česar se zveča nevarnost toksičnega delovanja zidovudina (letargija, utrujenost, anemija).

Med sočasno uporabo didanozina in metadona se zmanjša serumska koncentracija didanozina.

Sočasna uporaba cimetidina in metadona lahko vodi do povečanega opioidnega delovanja zaradi izpodrivanja metadona iz proteinskih vezavnih mest.

Interakcije z alkoholom

Posledica hkratne uporabe metadona in etanola je sinergijska (seštevalna) depresija osrednjega živčnega sistema. Bolnikom, ki prejemajo metadon, je treba svetovati, naj ne uživajo etanola in naj bodo previdni pri dejavnostih, ki zahtevajo motorične spretnosti.

Sadni sokovi

Grenivkin sok lahko okrepi učinke metadona. Nekateri to pripisujejo inhibitornemu učinku grenivkega soka na specifične jetrne encime. Pomarančni sok nima tega učinka.

Vitamini

Veliki odmerki vitamina C povzročijo bolj kisel urin, ki zavira resorpcijo metadona v ledvicah. To lahko zmanjša razpolovno dobo in serumski nivo metadona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Metadon prehaja skozi posteljico. Čeprav je dolgotrajna uporaba metadona ali uporaba velikih odmerkov med porodom nedvomno povezana z večjo ogroženostjo ploda, utegne terapevtska korist za mater pri odločitvi pretehtati.

Pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo jemale od 10 do 160 mg metadona na dan, se lahko v 3 do 24 urah po rojstvu pojavi odtegnitveni sindrom. Simptomi trajajo povprečno 7 do 10 dni. Za preprečitev pojava hudih odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku je potrebna posebna previdnost.

Detoksikacija z metadonom med nosečnostjo ni priporočljiva, je pa priporočljiva vključitev teh nosečnic v vzdrževalni metadonski program. Nosečnice, odvisne od opioidnih drog, je smiselno motivirati in jim dati prednost pri vključitvi v vzdrževalni program zaradi ogroženosti obeh – matere in otroka. Včasih je med nosečnostjo treba uporabiti velike odmerke metadona in tako vzdrževati uravnoteženo zdravljenje. Nosečnico je treba opozoriti na nevarnost zanjo in za njen plod, ki jo povzroča uporaba prepovedanih drog in prenehanje uporabe metadona med vzdrževalnim zdravljenjem ali pa morebitna detoksikacija, ki se je v času nosečnosti ne priporoča in ki lahko v zgodnji nosečnosti pogosto pripelje do spontanega splava oziroma do prezgodnjega poroda ali do intrauterine smrti ploda.

Uporaba metadona za analgezijo v porodništvu ni priporočljiva, saj je zaradi njegovega dolgega delovanja zvečana nevarnost respiratorne depresije pri novorojenčku.

Dojenje

Metadon se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Pri odločanju o tem, ali je dojenje priporočljivo, je treba upoštevati nasvet kliničnega specialista in vzeti v obzir materino prejetje stabilnega vzdrževalnega odmerka metadona in vsakršno stalno uporabo prepovedanih snovi. Če dojenje pride v poštev, mora biti odmerek metadona čim manjši. Predpisovalci morajo doječim materam svetovati, naj opazujejo otroka glede zmanjšanja zavesti zaradi delovanja zdravila in oteženega dihanja, ter jim naročiti, naj v primeru tovrstnih opazanj takoj poiščejo zdravniško pomoč. Čeprav količina metadona, ki se izloči v materino mleko, ni zadostna, da bi popolnoma zavrla simptome odtegnitve pri dojenih otrocih, lahko zmanjša resnost neonatalnega odtegnitvenega sindroma. Če je potrebna prekinitev dojenja, naj bo ta postopna, saj lahko nenadna odstavitev okrepi simptome odtegnitve pri otroku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Metadonijev klorid Alkaloid-INT lahko povzroči vrtoglavico in zmanjša sposobnost hitrega reagiranja ter lahko pomembno vpliva na psihofizične sposobnosti.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Metadonijev klorid Alkaloid-INT, naj ne upravljajo strojev ali vozil.

4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih, ki prejemajo metadon, se lahko, tako kot pri tistih, ki jemljejo druge opioidne agoniste, razvijejo toleranca ter psihološka in telesna odvisnost.

Neželeni učinki metadona so običajno prehodni. Veliko simptomov izgine zaradi tolerance za metadon, ki se razvije med vzdrževalnim zdravljenjem. Drugi, bolj vztrajni neželeni učinki izginejo ponavadi po prenehanju zdravljenja z metadonom.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Metadonijev klorid Alkaloid-INT, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Ocena njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možna.

Bolezni endokrinega sistema

Hiperprolaktinemija (pri dolgotrajnem zdravljenju), hipoadrenalizem pri kroničnih odvisnikih od metadona (primarni, zaradi zmanjšane funkcije skorje nadledvičnice, in sekundarni, zaradi zmanjšane produkcije ACTH).

Presnovne in prehranske motnje

Hipoglikemija.

Psihiatrične motnje

Odvisnost.

Zmedenost (posebej na začetku zdravljenja).

Redko so poročali o spremembah razpoloženja in blodnjah.

Nespečnost, agitacija, nemir, zmanjšan libido. Pri zdravljenju z visokimi odmerki so pri tolerantnih osebah poročali o evforiji.

Bolezni živčevja

Zaspanost, sedacija, omotica in glavobol. Metadon ima potencial, da poviša intrakranialni tlak, še posebej tedaj, ko je ta že povišan.

Pri 25-letnem moškem, ki je 2 leti med vzdrževalnim zdravljenjem prejemal metadonijev klorid (45–60 mg/dan), so poročali o horeatičnih gibih zgornjih udov, trupa in govornih mehanizmov.

Prekinitev zdravljenja z metadonom je povzročila popolno prekinitev nenormalnih gibov brez ponovitve za dobo osmih mesecev.

Očesne bolezni

Mioza, suhe oči, spremenjena vidna zaznava.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Vrtoglavica.

Srčne bolezni

Bradikardija, palpitacije.

Redko so poročali o primerih podaljšanja intervala QT, *torsade de pointes* in srčnega zastoja.

Poročali so, da je nekaj heroinskih odvisnikov umrlo v nekaj dneh po vključitvi v metadonski vzdrževalni program. Pri 10 heroinskih odvisnikih, ki so umrli v 2–6 dneh po začetku zdravljenja z metadonom, so odkrili dokaz o kroničnem perzistentnem hepatitisu. Povprečni predpisan odmerek metadona v času smrti je znašal 60 mg. Smatra se, da so te smrti lahko nastale zaradi kopičenja metadona skozi nekaj dni in posledičnih komplikacij, kot so srčne aritmije in kardiovaskularni kolaps. Metadon ima namreč, podobno kot dekstropropoksifen, membrane stabilizirajočo aktivnost in lahko blokira prevajanje po živcih.

Zaradi možnosti zmanjšane očistka in povečanja plazemskih koncentracij metadona se pred vzdrževalnim zdravljenjem z metadonom priporočajo testi delovanja jeter in preiskave urina ter manjši začetni odmerki metadona.

Žilne bolezni

Hipotenzija (zaradi sproščanja histamina), ortostatska hipotenzija, rdečica obraza.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Poslabšanje astme (zaradi sproščanja histamina), izsušen nos, respiratorna depresija, sindrom centralne spalne apneje.

Bolezni prebavil

Navzea in bruhanje (posebej na začetku zdravljenja), neješčnost, zaprtje, suha usta.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Spazem žolčnih izvodil.

Bolezni kože in podkožja

Izpuščaji, prekomerno znojenje (pri dolgotrajnem zdravljenju) in srbenje, srbeča koprivnica ter edem zaradi sproščanja histamina.

Bolezni sečil

Disurija, retenca urina.

Metadon lahko povzroči spazem ledvičnih poti in ima antidiuretične lastnosti.

Motnje reprodukcije in dojk

Poslabšana spolna funkcija, zmanjšana serumska koncentracija testosterona, galaktoreja, dismenoreja in amenoreja.

Funkcija sekundarnih spolnih organov je bila v raziskavi pri 29 moških udeležencih metadonskega vzdrževalnega programa izrazito okvarjena.

Pri dolgotrajni uporabi metadona pri moških so poročali o razvoju ginekomastije in zmanjšani plodnosti.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Hipotermija.

Delna toleranca se razvije za navzealne, anoreksične, miotične, sedativne, respiratorno depresivne in kardiovaskularne učinke metadona po ponavljajočih se dnevni odmerjanjih, toleranca za zaprtje pa se ponavadi ne razvije.

Preiskave

Limfocitoza, hiperprolaktinemija, hiperalbuminemija in zvečanje vrednosti globulinov v krvi. Nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav, ki so povezani z metadonskim zdravljenjem, so na splošno klinično nepomembni in ne kažejo na fiziološko okvaro. Veliko nenormalnih vrednosti je posledica fizične okvare, povezane s posameznikovo zlorabo droge, ki jo ima iz preteklosti.

Odtegnitvene reakcije

Nenadna odtegnitev opioidov osebam, ki so nanje fizično odvisne, povzroči odtegnitveni sindrom. Odtegnitveni simptomi pri na opioide odvisnih osebah lahko nastopijo tudi po uporabi opioidnega antagonist, kot je nalokson, ali mešanega agonista in antagonist, kot je pentazocin. Neonatalen odtegnitveni sindrom se lahko pojavi pri otrocih mater, odvisnih od opioidov, in ti otroci ob rojstvu trpijo zaradi odtegnitvenih simptomov.

Hitra ali nenadna prekinitve uporabe metadona povzroči odtegnitveni sindrom. Zaradi kumulativnih učinkov metadona so odtegnitveni simptomi po prekinitvi njegove uporabe, v primerjavi z drugimi opioidnimi agonisti, manj intenzivni in trajajo dlje časa. Simptomi so nespečnost, generalizirane bolečine, izcedek iz nosu, napadi kihanja, solzenje, neješčnost in driska. Odtegnitveni znaki se ponavadi pojavijo od 24 do 48 ur po prekinitvi uporabe zdravila in lahko brez ustreznega zdravljenja ob zmanjševanju jakosti trajajo do tri tedne.

Odtegnitvene simptome se lahko prekine z uporabo ustreznega odmerka istega ali njemu sorodnega opioida.

Toleranca se zmanjša hitro po odtegnitvi metadona, zato je lahko odmerek, ki ga je bolnik dotlej prenašal, usoden.

Dolgotrajni učinki

Dolgotrajni učinki uporabe metadona (psihološki vpliv, fiziološke okvare in vpliv na kognitivne funkcije) še niso popolnoma določeni. Med vzdrževalnim zdravljenjem z metadonom večina neželenih učinkov po nekaj tednih izgine, le zaprtje in čezmerno znojenje ponavadi ne.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Večina primerov zastrupitve z metadonom je pri ljudeh, ki niso na vzdrževalnem zdravljenju, pri njihovih otrocih ali drugih družinskih članih. Metadon je zelo strupen za vsakogar, ki ne prenaša opioidov. Za odrasle, ki ne prenašajo opioidov, je smrtno nevaren odmerek od 50 do 100 mg, odmerek 10 mg pa lahko povzroči hudo zastrupitev in je lahko usoden za majhne otroke.

Simptomi

Simptomi, ki se pojavijo po predoziranju, so podobni tistim po zastrupitvi z morfinom. Pojavijo se lahko z zamudo, trajajo pa od 12 ur do več dni.

Znaki zastrupitve z metadonom so izrazita depresija osrednjega živčnega sistema in/ali upočasnjeno ali oteženo dihanje ter upočasnjeno bitje srca. Drugi pogosti pojavi so še hladna in vlažna koža, zmedenost, huda vrtoglavica, krči, izrazita zaspanost, hipotenzija, živčnost in nemir, mioza, huda slabost in nezavest. Poročali so tudi o hipoglikemiji. Pri prevelikem odmerjanju metadona so opazili toksično levkoencefalopatijo. Nekardiogeni pljučni edem je pogost vzrok smrti med zasvojenici.

Zdravljenje

Zdravljenje obsega uporabo aktivnega oglja, izpiranje želodca, intravensko uporabo naloksona, ki se ga lahko po potrebi ponovi. Po potrebi lahko bolnik dobi kontinuirano infuzijo naloksona. Vse bolnike je treba skrbno spremljati, saj je opioidni antagonist kratko delujoča snov (od ene do tri ure). Bolnike je treba opazovati najmanj 6 ur po zadnjem odmerku naloksona.

V primeru nekardiogenega pljučnega edema je potrebna uporaba naloksona in kisika ter po potrebi mehanska ventilacija.

Znižan krvni tlak se lahko zviša z intravensko infuzijo 0,9-odstotnega NaCl, dopamina ali noradrenalina. V primeru pojava krčev se za popravo hipoksije intravensko uporabijo benzodiazepini/barbiturati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje zasvojenosti; zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opiodi, oznaka ATC: N07BC02

Metadonijev klorid je sintetični difenilheptanski derivat, opioidni agonist, ki deluje agonistično predvsem na opioidni receptor μ . Njegova učinkovitost je približno tri- do štirikrat večja kot učinkovitost morfina.

Natančen mehanizem njegovega delovanja še ni znan, verjetno pa temelji na zaviranju nevronske adenilatciklaze, stimulaciji opioidnega receptorja (z oponašanjem enkefalinov, endorfinov beta in drugih eksogenih ligandov) in zvečanju prepustnosti za kalij. Zdi se, da njegovo delovanje spremeni hitrost sproščanja nevrotransmiterjev (acetilholina, norepinefrina, substance P, dopamina).

Metadon se selektivno veže na specifične opioidne receptorje v možganih (limbični sistem, talamus, striatum, hipotalamus, srednji možgani in hrbtenjača) ter spremeni prevajanje in občutljivost za bolečino tako, da stimulira inhibicijski sistem za endogeno bolečino. Delovanje na osrednji živčni sistem povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, inhibicijo centra za kašelj, miozo, bruhanje in zmanjšano izločanje seča. Periferno delovanje metadona zveča tonus gladkih mišic in posledično upočasni prehod skozi prebavila.

Analgetični učinek metadona se pojavi od 10 do 20 minut po parenteralnem injiciranju in od 30 do 60 minut po peroralni uporabi. Njegov učinek je največji čez eno do dve uri. Pri bolnikih brez razvite tolerance deluje približno štiri do šest ur; po ponovnem odmerjanju se zaradi kopičenja metadona ali njegovih aktivnih presnovkov čas učinkovanja še podaljša in traja pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju z metadonom po njegovem peroralnem zaužitju od 22 do 48 ur. Če se začne metadon po ponavljajočem odmerjanju kopičiti, se njegov učinek podaljša, vendar postane zaradi razvoja tolerance manjši.

Sedativni učinek enkratnega odmerka metadona je manj izrazit kot pri enkratnem odmerku morfina. Med kontinuirano uporabo metadona se lahko pojavi navzkrižna toleranca za evforične učinke drugih opioidnih snovi. Bolnikova želja po teh snoveh se zato zmanjša. Z zamenjavo morfina ali drugih opioidov z metadonom se zmanjša zaprtje in s tem tudi potreba po uporabi odvajal.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi velikih razlik med posamezniki so tudi farmakokinetične lastnosti metadona po njegovem enkratnem ali večkratnem odmerjanju različne.

Absorpcija

Metadon se po peroralni uporabi hitro absorbira; njegova peroralna biološka uporabnost je velika (približno 80-odstotna). Plazemska koncentracija je največja čez eno do pet ur po peroralni uporabi enkratnega odmerka.

Porazdelitev

Metadon se dobro porazdeli po tkivih (porazdelitveni volumen je 4,0 l/kg). Njegove koncentracije so manjše v krvi in možganih, večje pa v ledvicah, vranici, jetrih in pljučih. Na plazemske beljakovine se ga veže od 60 do 90 odstotkov, v glavnem na $\alpha(1)$ -kislil glikoprotein, ki je glavna beljakovina za vezavo v plazmi.

Metadon se zelo dobro veže na različne tkivne beljakovine, še posebej v možganih, s čimer se lahko pojasni njegov kumulativni učinek in počasno izločanje. Metadon prehaja skozi posteljico.

Biotransformacija

Presnova metadona je po peroralni uporabi do štirikrat večja kot po intramuskularni.

Presnavlja se predvsem v jetrih, in sicer z N-demetilacijo (glavni presnovek je 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin, stranski pa 2-etil-3,3-difenil-5-metilpirolidin) in z zaprtjem pirolidinskega obroča. Kot kaže, se ne konjugira. Ta presnovka se skupaj z nespremenjenim metadonom izločata z blatom in sečem. Znana sta še dva presnovka, in sicer metadol in normetadol. Jetra so tudi glavno skladišče nespremenjenega metadona; najprej ga prevzamejo, nato nespecifično vežejo in potem, v glavnem v nespremenjeni obliki, spet sproščajo.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja metadona je zelo različna (traja od 15 do 60 ur, povprečno pa 25 ur) in je lahko bistveno daljša kot po uporabi enkratnega odmerka, kjer traja 18 ur. Po peroralnem zaužitju enkratnega 15-miligramskega odmerka se s sečem v prvih 24 urah izloči 25 odstotkov, dodatnih 25 odstotkov pa v naslednjih 72 urah. Majhna količina metadona se izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Metadon se izloča z glomerulno filtracijo in se v ledvicah ponovno resorbira. Resorpcija metadona se zmanjša, kadar se vrednost pH seča zniža, tako da je na primer pri nižji vrednosti pH očistek večji. Izločanje metadona in njegovih presnovkov s sečem je odvisno od velikosti odmerka in predstavlja glavno pot izločanja samo, kadar so dnevni odmerki večji od 55 mg. Presnovki metadona se izločajo tudi z blatom in žolčem. Pri nekaterih bolnikih so koncentracije metadona in enega od njegovih presnovkov v znoju večje kot v seču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnih odmerkov metadona so raziskovali na večih živalih.

Uporaba	LD ₅₀ (mg/kg telesne mase)	
	miš	podgana
peroralna	70	86
intraperitonealna	35	18
subkutana	35	30
intravenska	20	11
intraduodenalna	-	38

90-dnevna podaljšana uporaba metadona s peroralnimi odmerki od 15, 30 in 60 mg/kg telesne mase je pri miših povzročila počasi se razvijajočo hiperreaktivnost in od odmerka odvisne motnje obnašanja. V kronični 24-mesečni študiji (oralni odmerki od 15 in 60 mg/kg telesne mase pri miših, 16 in 28 mg/kg telesne mase pri samcih podgan in 46 in 88 mg/kg telesne mase pri samicah podgan) je bila stimulacija centralnega živčnega sistema najpogostejša pri glodalcih moškega spola. Pri podganah so

prevladujoče morfološke spremembe vključevale kardiomiopatijo, arterijski vaskulitis, nefropatijo, degenerativne in/ali hiperplastične spremembe v pljučih in anomalije endokrinih žlez, reproduktivnih tkiv in prebavnih organov.

Metadon je v visokih odmerkih povzročil nepravilnosti plodov pri svizeih, hrčkih in miših. Večinoma so poročali o eksencefaliji in okvarah centralnega živčnega sistema. Tu in tam so pri miših ugotovili prirojeni razcep nevralne cevi v cervikalnem predelu. Pri piščančjih embrijih so ugotovili nezaprte nevralne cevi. Metadon pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Ugotovili so tudi zmanjšano število mladičev pri podganah in povečano umrljivost, zaostajanje v rasti, nevrološke vedenjske učinke in zmanjšano maso možganov pri psičkih. Pri miših so ugotovili zmanjšano okostenitev prstov, prsnice in lobanje ter zmanjšano število plodov na leglo.

Metadonijev klorid v seriji *in vivo* in *in vitro* testov ni pokazal mutagene aktivnosti. *In vitro* testi so obsegali povratno indukcijo mutacije pri *S. typhimurium* in *E. coli*, mitotsko gensko konverzijo pri *Saccharomyces cerevisiae*, obnovo DNK pri *E. coli* in test L5178Y mišjega limfoma, medtem ko so *in vivo* testi obsegali citogenetske analize kostnega mozga pri podganah in test dedne translokacije pri miših.

V študiji karcinogenosti, izvedeni na miših in podganah, niso opazili z metadonom povezanih novotvorb.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E211)
glicerol (E422)
citronska kislina monohidrat (za uravnavanje pH)
tekoči (nekristalizirajoči) sorbitol (E420)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo je po odprtju steklenice pri temperaturi do 25 °C in zaščiteno pred svetlobo uporabno 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z rjavo steklenico (nevtralnno steklo, hidrolitični tip III) s 100 ml peroralne raztopine, jakosti 10 mg/ml. Steklenica je zaprta z belo plastično navojno zaporko. V škatli sta priložena plastična odmerna pipeta in navodilo za uporabo zdravila.

Škatla z rjavo steklenico (nevtralnno steklo, hidrolitični tip III) s 1000 ml peroralne raztopine, jakosti 10 mg/ml. Steklenica je zaprta z belo plastično navojno zaporko. V škatli je priloženo navodilo za uporabo zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
Samo za peroralno uporabo.

Za bolnike na vzdrževalnem zdravljenju z metadonom je zaradi možnosti zlorabe (injiciranje metadona) priporočeno, da se vsak odmerek razredči z vodo (ali drugo primerno tekočino, na primer pomarančnim sokom).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/05/01003/002-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. 06. 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 02. 08. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 07. 2023