

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metagla 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentráta na perorálny roztok obsahuje 10 mg metadónium-chloridu, čo zodpovedá 8,95 mg metadónu (ako bázy).

#### Pomocné látky so známym účinkom

1 ml koncentráta na perorálny roztok obsahuje 1,8 mg metyl-parahydroxybenzoátu; 0,2 mg propyl-parahydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na perorálny roztok

Číry, bezfarebný až žltkastý roztok horkej chuti, bez viditeľných častíc.

Hustota Metagly je 1,00 g/ml pri 20 °C.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Metadónium-chlorid, liečivo v Metagle, sa používa na perorálnu udržiavaciu liečbu potvrdenej závislosti na opioidech (substitučná liečba) u dospelých, podávaná pod lekárskej dohľadom a spolu s vhodnou psychosociálnou starostlivosťou v súlade s príslušnými národnými právnymi predpismi.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami a špecializáciou v liečbe drogovo závislých pacientov.

Metadónium-chlorid pôsobí najmenej 24 hodín a má byť podávaný každý deň v rovnakom čase.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Tento liek sa užíva perorálne s jedlom alebo bez jedla.

Tento liek musí byť pred použitím nariadený zdravotníckym pracovníkom. Ďalšie informácie nájdete v tomto bode v časti „Spôsob podávania“ alebo v časti 6.6.

Začiatková dávka sa má podať ráno.

Tento liek nesmie byť aplikovaný injekčne.

Dávka sa má titrovať podľa individuálnych potrieb pacientov.

Dávku podáva výlučne lekár alebo iná osoba poverená lekárom. Množstvo, ktoré sa má užiť, nesmie byť nikdy odmerané pacientom.

Dávkovanie je stanovené na základe výskytu abstinenčných príznakov a musí sa upraviť každému pacientovi podľa jeho alebo jej individuálnej situácie a potrieb. Vo všeobecnosti platí, že pri úprave dávky je cieľom použiť najnižšiu možnú udržiavaciu dávku.

Národné nariadenie, podľa ktorého sa má postupovať, sa môže líšiť od dávkovania uvedeného nižšie.

### **Začatie liečby**

Vo všeobecnosti je začiatková denná dávka v rozmedzí 20-30 mg. V prípadoch vysokej tolerancie na opioidy, môže byť zvyčajná začiatková dávka v rozmedzí 25-40 mg.

Je potrebné uviesť, že k strate tolerancie na opioidy môže dôjsť v priebehu niekoľkých dní po ukončení/znížení pravidelného užívania opioidov.

Pacienti s nízkym alebo nejasným prahom tolerancie (napr. po prepustení z väzenia) by mali dostať čo najnižšiu možnú začiatkovú dávku.

Aby sa zabránilo abstinenčnému syndrómu, môže byť prvý deň večer podaná ďalšia dávka v závislosti od subjektívneho a objektívneho účinku. Toto sa má vykonať iba pod prísny lekársky dohľadom a ak je potrebné, iba počas hospitalizácie.

Ak sa vyskytnú abstinenčné príznaky, dávka sa má postupne zvyšovať vždy o maximálne 5 až 10 mg metadónium-chloridu. Úprava dávkovania je dokončená, ak sa už nevyskytujú abstinenčné príznaky. Majú sa zohľadniť limity individuálnej tolerancie.

Individuálne dávkovanie počas titračnej fázy sa vykonáva použitím rôznych objemov meraných priloženou odmernou pipetou s presnosťou na 0,25 ml (zodpovedá 2,5 mg metadónium-chloridu ; 100, 150, 300, 500 ml balenia) alebo s odstupňovanou odmerkou s presnosťou na 0,5 ml (zodpovedá 5,0 mg metadónium-chloridu na 1000 ml balenie). Presne zmeraná jednotlivá dávka môže byť zriedená s rôznym objemom podľa predpisu lekára. Na prípravu roztoku na okamžité použitie pozri časť „Spôsob podávania“, taktiež časť 6.6 podľa typu riedenia a časť 6.3 pre zodpovedajúcu dĺžku stability roztoku.

Metadónium-chlorid	Metagla (odmerná pipeta s odstupňovaným značením po 0,25 ml alebo s odstupňovanou odmerkou so stupnicou po 0,5 ml)
5 mg	0,5 ml
10 mg	1 ml
15 mg	1,5 ml
20 mg	2 ml
25 mg	2,5 ml
30 mg	3 ml
35 mg	3,5 ml
40 mg	4 ml
45 mg	4,5 ml
50 mg	5 ml
55 mg	5,5 ml
60 mg	6 ml
65 mg	6,5 ml
70 mg	7 ml
75 mg	7,5 ml
80 mg	8 ml
85 mg	8,5 ml
90 mg	9 ml
95 mg	9,5 ml

100 mg	10 ml
--------	-------

### ***Udržiavacia terapia***

Dávka sa má zvyšovať vždy maximálne o 10 mg až kým sa nedosiahne udržiavacia dávka. Metadón má pomalú rýchlosť eliminácie vedúcu k pomalému rozvoju tolerancie a každé zvýšenie dávky môže spôsobiť útlm dýchania v priebehu 1-2 týždňov.

Väčšina pacientov bude na účinnú a bezpečnú udržiavaciu liečbu potrebovať 60-120 mg denne; niektorí pacienti však môžu potrebovať vyššiu dávku. Vyššie dávky môžu byť podané len v individuálnych odôvodnených prípadoch a ak je možné vylúčiť súbežné užívanie iných látok. Odporúča sa stanovenie plazmatických koncentrácií metadónu.

Vo všeobecnosti sa metadón podáva raz denne. Ak sa podáva častejšie, existuje potenciálne riziko kumulácie a predávkovania. Najvyššia odporúčaná dávka je 150 mg/deň a má sa podať iba vo výnimočných prípadoch (ak národné smernice neodporúčajú inak). Dôvodom tohto obmedzenia je zvýšený výskyt predĺženia QT intervalu, *Torsade de Pointes* a prípadov zastavenia srdca pri vyšších dávkach (viď časť 4.4).

### ***Prechod na iné substitučné liečivá***

Ak bol pacient liečený kombinovaným agonistom/antagonistom (napr. buprenorfinom), dávka sa musí po začiatku liečby metadónom postupne znižovať. Dávka metadónu by sa mala postupne znížiť na 30 až 50 mg/deň, ak sa liečba metadónom prerušuje a je plánovaný prechod na sublingválnu liečbu buprenorfinom (najmä v kombinácii s naloxónom). Vyššie dávky metadónu môžu viesť k nútenému ukončeniu liečby z dôvodu silnejšej väzby buprenorfinu na  $\mu$ -receptor a jeho parciálny agonizmus. Aby sa zabránilo vzniku abstinenčných príznakov, liečba buprenorfinom sa má začať ak sú evidentné objektívne abstinenčné príznaky.

V prípade prechodu z levometadónu na metadón sa musí zväziť pomer dávky 1:2 (levometadón:metadón), t.j. 10 mg levometadónium-chloridu zodpovedá 20 mg metadónium-chloridu (2 ml Metagly).

Pri prechode z levometadónu na metadón môžu niektorí pacienti potrebovať dodatočnú úpravu dávky.

### ***Zmena dávkovania***

Zmena v dávkovaní má byť vykonaná lekárom zodpovedným za ďalšiu liečbu iba po konzultácii s ošetroujúcim lekárom zodpovedným za rozhodnutie o udržiavacích dávkach.

### ***Zníženie dávky a ukončenie liečby***

Ak je to možné, prerušenie liečby musí prebiehať postupne, po malých krokoch (zodpovedajúcim 5-10 mg metadónium-chloridu) počas niekoľkých týždňov až mesiacov na základe individuálnych potrieb pacienta s osobitnou opatnosťou pri potenciálnom súbežnom užívaní iných látok (sledovanie vzoriek moču).

Rýchle prerušenie užívania metadónu vedie k abstinenčným príznakom a poklesu tolerancie na opiáty vo veľmi krátkom čase.

Vysoké dávky opiátov sú znášané iba pri dlhodobom užívaní. Preto musí byť pacient jasne informovaný o tolerancii na opiáty a rizikách recidívy, vrátane rizika smrteľného predávkovania.

### **Pediatrická populácia**

#### ***Deti a dospelí***

Bezpečnosť a účinnosť Metagly 10 mg/ml koncentrátu na perorálny roztok u detí a dospelých vzhľadom na nedostatok dostupných údajov nebola stanovená.

#### ***Dospelí starší ako 15 rokov***

Dostupné údaje na použitie metadónu u dospelých starších ako 15 rokov neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Starší pacienti vo veku nad 65 rokov

Aby sa zabránilo predávkovaniu, môže byť vzhľadom na zníženie klirensu potrebné znížiť dávku u starších pacientov.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

V prípade poruchy funkcie obličiek alebo miernej až stredne ťažkej poruchy funkcie pečene môže byť potrebné predĺžiť interval medzi dávkami alebo znížiť dávku. V prípade stabilného chronického ochorenia pečene nie je nutné prispôbiť udržiavacie dávky (pre ďalšie informácie pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Tehotné pacientky

Tehotným pacientkam môže byť potrebné dávkovať liek dvakrát denne z dôvodu zrýchleného metabolizmu prostredníctvom enzýmovej indukcie, zníženej absorpcie, ako aj zvýšeného klirensu (pre ďalšie informácie pozri časť 4.6).

### **Spôsob podávania**

Perorálne podanie.

#### Metagla 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok

Metagla 10 mg/ml koncentrát pre perorálny roztok sa môže riediť konzervovanými a viskóznymi kvapalinami vo voľne voliteľných pomeroch alebo čistenou vodou v pomere až do 1:3 (1 časť koncentráту a až do 2 častí čistenej vody), . Na okamžité použitie sa môže koncentrát riediť vodou alebo ovocnými džúsami (napr. jablkovým alebo pomarančovým džúsom, okrem grapefruitového džúsu - pozri časť 4.5), pozri časť 6.6. Balenie obsahuje odmernú pipetu (v balení 100, 150, 300, 500 ml) alebo odstupňovanú odmerku (1000 ml balenie) za účelom zmerania požadovanej dávky.

Aby sa zabránilo omylom, kvapaliny na riedenie a koncentrácia riedenia v mg/ml vrátane dátumu výroby sa majú uviesť na používaných fľašiach.

Je potrebné zabezpečiť, aby bola denná dávka užitá pod dohľadom a vizuálnou kontrolou (napríklad v lekární) v súlade s príslušnými národnými právnymi predpismi, alebo iným spôsobom odporúčaným vnútroštátnymi smernicami.

Lekár musí informovať pacienta, že perorálne podanie je jediným povoleným a bezpečným spôsobom podania tohto lieku. Musí ďalej zdôrazniť potenciálne dôsledky akéhokoľvek zneužitia.

[V prípade predpisania domácej liečby, musí lekár zabezpečiť, aby:

- riziká pre pacienta a okolie vyplývajúce z predpisania domácej liečby sú eliminované na minimum
- pacient používa liek na substitučnú liečbu výhradne na účely, na ktoré je určený.

[Predpisovanie domácej liečby musí byť prerušené ihneď, ak je liečivo pacientom zneužívané.]

Dĺžka liečby je v rámci celkovej terapeutickkej koncepcie v súlade s priebehom substitučnej liečby, dohodnutým terapeutickým cieľom a individuálnymi potrebami pacienta.

Dĺžka liečby môže byť v rozsahu od krátkodobej (napr. substitúcia drogovo závislých pacientov počas hospitalizácie) až po dlhodobú liečbu.

Pokyny na riedenie tohto lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Liek sa nesmie používať v prípade

- precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- ťažkej bronchiálnej astmy alebo iných stavov spojených s obštrukciou bronchov
- stredne závažnej až závažnej poruchy dýchacieho centra a respiračných funkcií
- predĺženia QT intervalu, vrátane vrodeného syndrómu dlhého QT intervalu
- paralytického ileu alebo akútneho brušného ochorenia.

Podobne ako pri všetkých opioidoch, tento liek sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože môže dôjsť k vzniku portosystémovej encefalopatie.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba musí byť vykonávaná s najvyššou mierou opatrnosti v prípade

- veľmi rizikových pacientov: súčasťou klinického stavu drogovej závislosti môžu byť samovražedný pokus užitím opiátov, a to najmä v kombinácii s tricyklickými antidepresívami, alkoholom a inými látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS). Individuálne hodnotenie a liečebný plán, ktorý môže zahŕňať hospitalizáciu, sa majú prehodnotiť u pacientov vykazujúcich trvalé rizikové správanie spolu s nekontrolovateľným užívaním drog napriek vhodnej farmakoterapeutickej intervencii.
- akútnych brušných ochorení. Rovnako ako pri iných  $\mu$ -agonistoch, liečba metadónom môže maskovať diagnostiku alebo klinický priebeh u pacientov s akútnymi brušnými ochoreniami.

##### Porucha používania opioidov (zneužitie a závislosť)

Metadón je liečivo s vysokým potenciálom pre vznik závislosti a môže spôsobiť závislosť v prípade dlhodobého a opakovaného užívania. Môže dôjsť k fyzickej a psychickej závislosti ako aj k tolerancii. Metadón môže spôsobiť ospalivosť a zníženie úrovne vedomia. Tolerancia voči týmto účinkom sa môže objaviť po opakovanom užívaní.

Náhle prerušenie liečby môže viesť k abstinenčným príznakom, ktoré môžu byť život ohrozujúce.

Metadón môžu používať iba lekári oprávnení na liečbu pacientov závislých na opiátoch/opioidoch, keďže bežná dávka použitá v substituenej liečbe môže viesť k ťažkej intoxikácii, ktorá môže vyústiť do smrti pacientov bez tolerancie na opiáty.

Tak ako pri iných opioidoch sa môže po opakovanom podávaní metadónu vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie Metagly môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vývoja poruchy používania opioidov (Opioid Use Disorder, OUD) je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou (rodičia alebo súrodenci) anamnézou poruchy používania omamných látok (vrátane poruchy požívania alkoholu), u aktuálnych fajčiarov alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch mentálneho zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť alebo poruchy osobnosti).

Pacientov bude potrebné sledovať kvôli prejavom správania vyhľadávania lieku (napr. príliš skoré požiadavky na doplnenie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežne používaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). Pre pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zvážiť konzultácia u odborníka na závislosti.

##### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálného spánkového apnoe (Central Sleep apnoea, CSA) a hypoxémie počas spánku. Používanie opioidov zvyšuje v závislosti od dávky riziko CSA. U pacientov, u ktorých sa vyskytne CSA, sa má zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

##### Gastrointestinálna motilita

Opioidy vrátane metadónu môžu spôsobiť zápchu, čo je obzvlášť nebezpečné u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto by mali byť opatrenia na zabránenie vzniku zápch vykonané čo najskôr.

##### **Opatrenia**

Špeciálny lekársky dohľad je vyžadovaný v prípade

- hypotenzie s hypovolémiou,
- ochorení žlčových ciest,

- obštrukčných a zápalových črevných ochorení,
- hypertrofiie prostaty s tvorbou zvyškového moču,
- známeho predĺženia alebo podozrenia na predĺženie QT intervalu (čo môže byť tiež spôsobené podávaním iných liekov) alebo nezvyčajných hodnôt elektrolytov, najmä hypokaliémie,
- klinicky významnej bradykardie,
- pokročilej alebo ischemickej choroby srdca,
- anamnézy porúch prevodného systému srdca,
- liečby antiarytmikami triedy I a III,
- tehotenstva a dojčenia (pozri časť 4.6),
- poruchy vedomia,
- súbežného užívania iných látok tlmiacich CNS alebo dýchaciu sústavu,
- porúch, pri ktorých je nutné sa vyvarovať útlmu dýchania,
- zvýšenia intrakraniálneho tlaku,
- začatia alebo ukončenia antiretrovírusovej liečby, keďže antiretrovirálne látky môžu znižovať alebo zvyšovať hladiny metadónu (pozri časť 4.5),
- pankreatitídy,
- súčasnej liečby inhibítormi cytochrómu P450 CYP3A4 (pozri časť 4.5)
- záchvatov
- hypotyreózy
- adrenokortikálnej nedostatočnosti
- šoku
- myasténia gravis.

#### ***Špecifické riziká pre pacientov podstupujúcich substitučnú liečbu***

- Metadón má potenciál na zneužívanie a vznik závislosti, podobný tým, ktorý je vyvolaný inými silnými opioidmi.
- Počas substitučnej liečby sa vyžaduje vykonávanie periodických vyšetrení moču na prítomnosť opiátov (aj kvantitatívna analýza), barbiturátov, metachalónu a benzodiazepínov, a v prípade potreby na prítomnosť kokainu a amfetamínov a ich metabolitov; pozri príslušné národné právne predpisy.
- V prípade vysokých denných dávok je nevyhnutný starostlivý lekársky dohľad s ohľadom na somatické a duševné poruchy.
- Liečba antagonistami opioidov vedie k abstinenčným príznakom.
- Prerušenie liečby sa má vždy urobiť postupne, aby sa zabránilo vzniku abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2).

#### ***Insuficiencia nadobličiek***

Opioidné analgetiká môžu spôsobovať reverzibilnú insuficienciu nadobličiek, pri ktorej je potrebné monitorovanie a substitučná liečba glukokortikoidmi. Medzi symptómy insuficiencie nadobličiek môže patriť nevoľnosť, vracanie, strata chuti do jedla, únava, slabosť, závrat alebo nízky krvný tlak.

#### ***Zníženie hladiny pohlavných hormónov a zvýšenie hladiny prolaktínu***

Dlhodobé užívanie opioidných analgetík môže byť spojené so znížením hladiny pohlavných hormónov a zvýšením hladiny prolaktínu. Medzi symptómy patrí pokles libida, impotencia alebo amenorea.

#### ***Hypoglykémia***

Hypoglykémia bola pozorovaná v súvislosti s nadmernou alebo zvyšovanou dávkou metadónu. Pri zvyšovaní dávky sa odporúča pravidelné sledovanie glykémie (pozri časť 4.8 a 4.9).

#### ***Riziko súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky***

Pacient musí byť informovaný, že súbežné užívanie Metagly a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky (alkohol, nelegálne opiáty, iné látky tlmiacie CNS ako sú hypnotiká, alebo iné substitučné látky), môže mať za následok útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť.

Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať Metaglu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a útlmu. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

### ***Srdcová arytmia***

Klinické štúdie preukázali, že počas liečby metadónom môže niekedy dôjsť k predĺženiu QT intervalu. V dôsledku toho existuje riziko rozvoja polymorfnej komorovej tachykardie (*Torsade de Pointes*). U pacientov so známymi rizikovými faktormi na predĺženie QT intervalu alebo pri súbežnej liečbe liečivami, ktoré majú potenciál na predĺženie QT intervalu, sa pred začiatkom liečby metadónom všeobecne odporúča monitorovanie EKG. Monitorovanie EKG sa má zopakovať 2 týždne po začiatku liečby s cieľom preukázať a kvantifikovať vplyv metadónium-chloridu na QT interval. Okrem toho, monitorovanie EKG sa odporúča pred zvýšením aplikovanej dávky nad 100 mg/deň a sedem dní po zvýšení dávky.

Metadón sa má s opatrnosťou podávať pacientom, u ktorých je riziko vzniku predĺženia QT intervalu, napr. v prípade

- anamnézy poruchy srdcového prevodu,
- pokročilého alebo ischemického ochorenia srdca,
- ochorenia pečene,
- rodinnej anamnézy náhleho úmrtia,
- nezvyčajných hodnôt elektrolytov, t.j. hypokaliémia, hypomagneziémia,
- súbežnej liečby liekmi, ktoré môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu,
- súbežnej liečby liekmi, ktoré môžu spôsobiť nezvyčajné hodnoty elektrolytov,
- súbežnej liečby inhibítormi cytochrómu P450 CYP3A4 (pozri časť 4.5).

### ***Plúca a dýchanie***

Rovnako ako ostatné opioidy, metadón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s astmou, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo *cor pulmonale* a u pacientov s veľmi obmedzenou respiračnou rezervou, už existujúcim poškodením dýchacích funkcií, hypoxiou alebo hyperkapniou. Dokonca aj pri zvyčajných terapeutických dávkach narkotík sa môžu títo pacienti stretnúť so zníženou respiračnou aktivitou so sprievodným zvýšením odporu dýchacích ciest kulminujúcim do apnoe. U pacientov s predispozíciou k takým atopickým javom, môže dôjsť k zhoršeniu už prítomnej astmy, ku kožným vyrážkam a k eozinofilii.

### ***Intrakraniálny tlak***

Účinok narkotík na útlm dýchania a ich schopnosť zvyšovať tlak cerebrospinálnej tekutiny môžu byť výrazne zosilnené pri úrazoch hlavy alebo už existujúceho zvýšeného intrakraniálneho tlaku. Okrem toho, opioidy spôsobujú vedľajšie účinky, ktoré môžu maskovať klinický vývoj pacientov s poranением hlavy.

S ohľadom na profil účinnosti metadónu ako  $\mu$ -agonistu, musí byť liečivo použité s veľkou opatrnosťou a malo by sa používať len v prípade, keď je to považované za nevyhnutné na liečenie takýchto pacientov.

### ***Ďalšie informácie***

Ukončenie liečby po opakovanom použití alebo aplikácii antagonistu opioidov vyvoláva abstinenčné príznaky.

Užívanie metadónu pacientmi bez vyvinutej tolerancie na opioidy je život ohrozujúce a môže viesť k smrti spôsobenej zástavou dýchania. Vzhľadom na to je povinné stále skladovať tento liek na bezpečnom mieste a mimo dohľadu a dosahu detí.

Metagla je určená na substitučnú liečbu a len na perorálne podanie. Intravenózna aplikácia Metagly môže viesť k závažným vedľajším účinkom a byť potenciálne fatálna.

### ***Súbežné užívanie iných látok***

Užívanie drog, alkoholu a liekov počas substitučnej liečby môže viesť k život ohrozujúcim stavom, a treba mu rozhodne zabrániť. Ak je to potrebné, môžu byť vykonané pravidelné testy moču za účelom zistenia potenciálneho súbežného užívania iných nelegálnych drog.

### **Bolesť a komorbidity počas substitučnej liečby**

- Účinok metadónu tlmiaci bolesť môže maskovať príznaky možnej komorbidity. Pacienti by mali byť informovaní a v prípade potreby primerane monitorovaní.
- V prípade bolesti pri substitučnej liečbe je potrebné naordinovať ďalšie analgetické lieky po overení somatickej korelácie (starostlivosť v špecializovanom zdravotníckom zariadení, ak je to relevantné).
- Odporúča sa znížiť dávku u starších pacientov, u pacientov s poruchou funkcie obličiek a závažnou chronickou poruchou funkcie pečene alebo u pacientov v celkovom zlom zdravotnom stave (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti Metagly u detí a dospelých vo veku do 14 rokov. Existuje však skúsenosť s liečbou dospelých starších ako 15 rokov.

Tento liek obsahuje **metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát**, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### ***Farmakokinetické interakcie***

Inhibítory P-glykoproteínu: metadón je substrátom P-glykoproteínu; všetky lieky, ktoré inhibujú P-glykoproteín (napr. chinidín, verapamil, cyklosporín), môžu preto zvyšovať sérové koncentrácie metadónu. Farmakodynamický účinok metadónu sa môže zvýšiť aj z dôvodu zvýšeného prieniku hematoencefalitickej bariéry.

Induktory enzýmu CYP3A4: metadón je substrátom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Indukcia CYP3A4 vedie k zvýšeniu klírensu metadónu a k zníženiu plazmatických koncentrácií.

Induktory tohto enzýmu (barbituráty, karbamazepín, fenytoín, nevirapín, rifampicín, efavirenz, amprenavir, spironolaktón, dexametazón, ľubovník bodkovaný) môžu indukovať pečenný metabolizmus.

U pacientov liečených metadónom (35-100 mg denne) sa napríklad priemerná maximálna plazmatická koncentrácia a AUC znížila o 48% a 57% v uvedenom poradí, po troch týždňoch liečby efavirenzom 600 mg denne.

Dôsledky enzýmovej indukcie sú výraznejšie v prípade, ak sa induktor podáva po začatí liečby metadónom. Abstinenčné príznaky boli opísané ako dôsledok týchto interakcií, a teda môže byť potrebné zvýšiť dávku metadónu. V prípade prerušenia liečby induktorom CYP3A4 má byť dávka metadónu znížená.

Inhibítory enzýmu CYP3A4: metadón je substrátom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Inhibícia CYP3A4 vedie k zníženiu eliminácie metadónu. Súbežné podávanie inhibítorov CYP3A4 (napr. kanabinoidy, delavirdín, klaritromycín, telitromycín, erytromycín, ciprofloxacín, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, grapefruitový džús, cimetidín, fluoxetín, fluvoxamín, nefazodón) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií metadónu. V prípade súbežnej liečby fluvoxamínom bol hlásený 40-100% nárast pomeru medzi jednotlivými úrovňami séra a dávkou metadónu. Ak sú tieto lieky predpísané pacientom užívajúcim metadón, má sa vziať do úvahy riziko predávkovania.

Lieky, ktoré majú vplyv na aciditu moču: metadón je slabá zásada.

Látky, ktoré okysľujú moč (ako napríklad chlorid amónny a kyselina askorbová), môžu zvýšiť renálny klírens metadónu. Pacientom liečených metadónom sa odporúča vyhýbať sa produktom, ktoré obsahujú chlorid amónny.



Súbežná liečba infekcie HIV: Predpokladá sa, že niektoré inhibítory proteázy (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir a ritonavir/sachinavir) znižujú sérové koncentrácie metadónu. AUC metadónu sa zvyšuje dvojnásobne, ak je ritonavir podávaný samostatne. Plazmatické koncentrácie zidovudínu (nukleozidový analóg) sa zvyšujú pri súbežnom podávaní metadónu, po perorálnom ako aj po intravenóznom podaní zidovudínu. Tento účinok je výraznejší po perorálnom podaní v porovnaní s intravenóznou cestou podania. Môže to byť spôsobené inhibíciou glukuronidácie zidovudínu sprevádzanou zníženým klírensom zidovudínu. Pacienti musia byť pozorne sledovaní pre príznaky toxicity zidovudínu počas liečby metadónom, aby sa v prípade potreby znížila dávka zidovudínu. Súbežné užívanie zidovudínu a metadónu môže viesť k typickým abstinenčným príznakom opioidov (bolesť hlavy, svalov, únava a podráždenosť) v dôsledku vzájomných interakcií medzi týmito dvoma liečivami (zidovudín je induktorom CYP3A4).

Didanozín a stavudín: metadón spomaľuje vstrebávanie a zvyšuje first-pass metabolizmus stavudínu a didanozínu, čo vedie k zníženiu biologickej dostupnosti stavudínu a didanozínu.

Metadón môže zdvojnásobiť sérové koncentrácie dezipramínu.

Súbežné podávanie Metagly s metamizolom, ktorý je induktorom metabolizujúcich enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií Metagly s potenciálnym znížením klinickej účinnosti.

Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa metamizol a Metagla podávajú súbežne; klinická odpoveď a/alebo hladiny lieku by sa mali podľa potreby monitorovať.

#### Súbežná liečba infekcie hepatitídy typu C

V klinických štúdiách telaprevir značne znížil maximálne plazmatické koncentrácie metadónu.

Kanabidiol: súbežné podávanie kanabidiolu môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám metadónu.

#### ***Farmakodynamické interakcie***

Antagonisty opioidov: naloxón a naltrexón neutralizujú účinky metadónu a vyvolávajú abstinenčné príznaky. Aj buprenorfín môže takisto vyvolať abstinenčné príznaky.

Anestetiká, sedatíva/hypnotiká, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky (napr. iné opioidy, alkohol, barbituráty, chlórálhydrát a klometiazol, anxiolytiká, antipsychotiká, antihistaminiká prvej generácie a tricyklické antidepresíva):

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, hypotenzie, kómy a smrti, z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4). Antipsychotiká môžu zvýšiť sedatívne a hypotenzné účinky metadónu.

Súbežné používanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentín a pregabalín) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a smrti.

Inhibícia peristaltiky: súbežné užitie metadónu a liekov inhibujúcich peristaltiku (loperamid a difenoxylát) môže mať za následok ťažkú zápchu a zvýšenie tlmiacich účinkov na CNS. Opioidy v kombinácii s antimuskarínikami môžu spôsobiť ťažkú zápchu alebo paralytický ileus, zvlášť pri dlhodobom užívaní.

Predĺženie intervalu QT: metadón sa nemá kombinovať s liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval, ako sú antiarytmiká (sotalol, amiodarón a flekainid), antipsychotiká (tioridazín, haloperidol, sertindol, fenotiazíny a ziprasidón), antidepresíva (paroxetín, sertralín) alebo antibiotiká (erytromycín, klaritromycín, levofloxacín, moxifloxacín).

Sérotonergické lieky: Sérotonínový syndróm sa môže vyskytnúť pri súbežnom podávaní metadónu s petidínom, inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) a liečivami ovplyvňujúcimi hladinu sérotonínu, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného

vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva (TCA). Medzi príznaky sérotonínového syndrómu môžu patriť zmeny psychického stavu, autonómna nestabilita, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Inhibítory MAO: súbežné podávanie inhibítorov MAO môže mať za následok zvýšenie inhibície CNS, hypotenziu a/alebo apnoe.

Analgetiká: analgetický účinok substitučnej liečby môže byť nedostatočný u pacientov na stabilnej dávke metadónu, u ktorých sa vyskytne fyzická trauma, pooperačná bolesť alebo iné formy akútnej bolesti.

Týmto pacientom je potrebné podávať analgetiká vrátane opioidov, ktoré sa podávajú aj iným pacientom pociťujúcim podobnú bolesť.

Pacienti liečení metadónom, ktorí dostávajú opioidy na liečbu akútnej bolesti, môžu vyžadovať vyššie a/alebo častejšie dávky v porovnaní s inými pacientmi bez tolerancie na opioidy kvôli opioidovej tolerancii spôsobenej metadónom.

#### ***Diagnostické/laboratórne interakcie***

Štúdie vyprázdňovania žalúdka: opioidy môžu oddialiť vyprázdňovanie žalúdka a tým spôsobiť neplatné výsledky testov.

Hepatobiliárna zobrazovacia metóda použitím disofenínu značenom technéciom (<sup>99m</sup>Tc): disofenínu značený technéciom (<sup>99m</sup>Tc) sa nedostane do tenkého čreva, pretože opioidy môžu spôsobiť zúženie Oddiho sfinktera a zvýšiť tlak v žľčových cestách. To môže oddialiť zobrazenie a javiť sa ako zapchatie hlavného žľčovodu.

Tlak cerebrospinálnej tekutiny: tlak cerebrospinálnej tekutiny môže byť zvýšený; tento účinok je následkom útlmu dýchania vyvolaného zadržiavaním oxidu uhličitého.

Plazmatická koncentrácia amylázy alebo lipázy: plazmatické koncentrácie amylázy alebo lipázy sa môžu zvýšiť, keďže opioidy môžu spôsobovať kontrakcie Oddiho sfinktera a zvýšiť tlak v žľčových cestách; testy na stanovenie týchto enzýmov môžu byť ovplyvnené až do 24 hodín po podaní.

Vyšetrenie moču: metadón môže mať vplyv na močové testy s pozitívnym výsledkom pri dopingovej kontrole.

Tehotenské testy: metadón môže interferovať s výsledkami testov moču v tehotenstve.

#### ***Pediatrická populácia***

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### **Gravidita**

Metadón prechádza placentou.

Užívanie metadónu počas tehotenstva musí byť prísne indikované a sprevádzané vhodným monitorovaním, najlepšie v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Chronické užívanie počas tehotenstva môže viesť k návyku a závislosti plodu, ako aj k abstinenčným príznakom, respiračnej depresii a nízkej telesnej hmotnosti novorodenca. Štúdie na zvieratách poskytli dôkazy o reprodukčnej toxicite (pozri časť 5.3). V priebehu tehotenstva musí byť zabezpečená adekvátna substitúcia a prevencia abstinenčných príznakov, aby sa minimalizovalo poškodenie plodu. V priebehu tehotenstva môže byť nevyhnutné zvýšiť dávku v dôsledku indukcie enzýmov. S ohľadom na prospech plodu, môže byť vhodné rozdeliť dennú dávku, aby sa predišlo vysokým plazmatickým koncentráciám a kompenzovať tak zrýchlenú degradáciu metadónu, čím sa zabráni vzniku abstinenčných príznakov.

Zníženie dávky alebo ukončenie liečby v priebehu tehotenstva musí byť vykonané pri starostlivom sledovaní matky a iba po prísnom zhodnotení rizika/prínosu.

Odvykanie novorodenca musí byť vykonané na primeranej jednotke intenzívnej starostlivosti pre deti, pretože liečba metadónom môže viesť k návyku a závislosti plodu, ako aj k abstinenčným príznakom u novorodenca, ktoré vyžadujú liečbu.

Približne 60-80% novorodencov si vyžaduje hospitalizáciu kvôli novorodeneckým abstinenčným príznakom. Úprava dávky (najmä zníženie dávky) môže byť potrebná počas 1-2 týždňov po narodení.

#### Dojčenie

Metadón sa v nízkych koncentráciách vylučuje do materského mlieka. Pri rozhodovaní o odporúčaní dojčenia je potrebné vziať do úvahy odborné stanovisko klinického špecialistu a má sa zohľadniť, či žena používa stabilnú udržiavaciu dávku metadónu a či pokračuje v používaní nepovolených látok. Ak sa zvažuje dojčenie, dávka metadónu má byť čo najnižšia. Predpisujúci lekári majú odporučiť dojčiacej žene, aby sledovala dojčené dieťa kvôli výskytu sedatívnych účinkov a ťažkostí s dýchaním a aby v prípade ich výskytu ihneď vyhľadala lekársku pomoc. Hoci množstvo metadónu vylúčeného do materského mlieka nie je dostatočné na úplné potlačenie abstinenčných príznakov u dojčených detí, môže zmierniť závažnosť novorodeneckého abstinenčného syndrómu. Ak je potrebné prerušiť dojčenie, má sa tak urobiť postupne, pretože pri náhlom prerušení môže dôjsť k zosilneniu abstinenčných príznakov u dojčeného dieťaťa. V dlhodobých štúdiách boli použité dávky 25-110 mg metadónu počas obdobia laktácie. Koncentrácie metadónu sú v materskom mlieku zvyčajne nízke a zvyšujú sa v priebehu prvých 30 dní.

#### Fertilita

Nepredpokladá sa, že metadón ovplyvňuje ženskú fertilitu.

Štúdie u mužov podstupujúcich udržiavaciu liečbu metadónom preukázali, že metadón znižuje sérové koncentrácie testosterónu a výrazne znižuje objem ejakulátu a pohyblivosť spermií. Množstvo spermií u mužov liečených metadónom bolo dvakrát vyššie ako u kontrolnej vzorky. Súvisí to však s nedostatočným zriedením seminálnym sekrétom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Vzhľadom na to, že psychomotorické a kognitívne funkcie nie sú narušené počas stabilnej substitučnej liečby, metadón zvyčajne nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť riadiť a obsluhovať stroje. Či je pacient schopný riadiť a obsluhovať stroje, musí byť rozhodnuté ošetrojúcim lekárom s ohľadom na individuálne reakcie a príslušné dávkovanie.

Aktívnu účasť v cestnej premávke nemožno odporučiť na začiatku liečby, počas titrácie dávky, ak sa vyskytnú abstinenčné príznaky, alebo v prípade súčasného užívania látok, ktoré zhoršujú kognitívne funkcie.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky metadónu sú vo všeobecnosti rovnaké, ako pri iných opioidoch, nevoľnosť a vracanie sú popisované najčastejšie. Tieto nežiaduce účinky boli pozorované u asi 20% pacientov, ktorí podstupovali ambulatnú liečbu metadónom, pri ktorej je dohľad nad podávaním lieku často neuspokojivý.

Dlhodobé užívanie metadónu môže spôsobovať závislosť morfinového typu. Abstinenčné príznaky sú podobné tým, ktoré boli pozorované pri morfine a heroíne, sú však menej intenzívne, trvajú však dlhšie. Najzávažnejším nežiaducim účinkom metadónu je respiračná depresia, ktorá sa môže objaviť počas fázy stabilizácie. Boli hlásené prípady apnoe, šoku a zastavenia srdca.

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov. Tieto reakcie sú častejšie pozorované u osôb, ktoré netolerujú opioidy. Frekvencia výskytu je definovaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) a neznáme (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
--	-------------------	-------------------------

<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Neznáme	Reverzibilná trombocytopenia bola hlásená u pacientov s chronickou hepatitídou závislých na opioidoch.
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	Neznáme	Zvýšené koncentrácie prolaktínu počas dlhodobého podávania
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté	Zadržiavanie tekutín
	Neznáme	Anorexia, hypokaliémia, hypomagneziémia, hypoglykémia
<i>Psychické poruchy</i>	Časté	Eufória, halucinácie
	Menej časté	Dysfória, agitácia, nespavosť, dezorientácia, znížené libido
	Neznáme	Závislosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Sedácia
	Menej časté	Bolesť hlavy, synkopa
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Rozmazané videnie, mióza, suché oči
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Časté	Vertigo
	Neznáme	Strata sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Zriedkavé	Bradykardia, palpitácie, prípady predĺženého QT intervalu a <i>Torsade de pointes</i> boli hlásené najmä pri vysokých dávkach metadónu.
<i>Poruchy ciev</i>	Menej časté	Sčervenenie tváre, hypotenzia
	Zriedkavé	Šok
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Menej časté	Pľúcny edém, zhoršenie astmy, sucho v nose, respiračná depresia, najmä pri vysokých dávkach
	Zriedkavé	Zastavenie dýchania
	Neznáme	Syndróm centrálného spánkového apnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Veľmi časté	Nevôľnosť, vracanie
	Časté	Zápcha
	Menej časté	Xerostómia, glositída
	Zriedkavé	Znížená pohyblivosť čriev (ileus)
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Menej časté	Dyskinéza žlčových ciest
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Prechodná vyrážka, potenie

	Menej časté	Pruritus, žihľavka, iná vyrážka a vo veľmi zriedkavých prípadoch krvácajúca žihľavka
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Menej časté	Retencia moču, antidiuretický účinok
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté	Znížená potencia, galaktorea, dysmenorea a amenorea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	Únava, ospalivosť
	Menej časté	Opuch dolných končatín, slabosť, edém, hypotermia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti

**Referencie**

Počas dlhodobého užívania metadónu, rovnako ako v prípade udržiavacej liečby, sa nežiaduce účinky postupne a progresívne odznievajú počas obdobia niekoľkých týždňov. Zápcha a zvýšené potenie však často pretrvávajú.

**Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

**4.9 Predávkovanie*****Intoxikácia jednotlivcov bez opiátovej tolerancie***

K život ohrozujúcej intoxikácii môže dôjsť aj pri nižších dávkach, ako sa užívajú pri substituenej liečbe, a to najmä u osôb bez tolerancie na opiáty (zvlášť u detí). U dospelých bez tolerancie na opiáty môže táto situácia nastať pri dávkach asi 20 mg metadónium-chloridu.

**Pediatrická populácia**

U detí vo veku do 5 rokov sa môže toto vyskytnúť pri dávkach približne 1 mg, u starších detí asi pri približne 3 mg metadónium-chloridu.

***Prejavy a príznaky nadmerného užitia metadónu***

Interakcie medzi vznikom a trvaním tolerancie na opioidy a dávkami metadónium-chloridu môžu byť zložité. Ak pacienti vykazujú prejavy a príznaky nadmerných účinkov metadónium-chloridu charakterizovaných ako „zvláštny pocit“, zníženú schopnosť sústredenia, ospalivosť a pocit závratu v stoji, odporúča sa zníženie dávky.

***Príznaky predávkovania***

Predávkovanie je charakterizované útlmom dýchania (pokles dychovej frekvencie a/alebo objemu dýchania, Cheynovo-Stokesovo dýchanie, cyanóza), extrémnou somnolenciou postupujúcou do stuporu alebo kómy, miózou, ochabnutím kostrového svalstva, vlhkou kožou a niekedy bradykardiou a hypotenziou. Závažné predávkovanie, najmä po intravenózne aplikácii, môže spôsobiť apnoe, cirkulačný kolaps, zastavenie srdca a smrť. Bola hlásená hypoglykémia.

Pri predávkovaní metadónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

***Liečba predávkovania***

Ak je to potrebné, musia byť ihneď vykonané urgentné opatrenia alebo intervencia intenzívnej starostlivosti (napr. intubácia a ventilácia). Špecifické antagonisty opioidov (napr. naloxón), môžu byť použité na liečbu príznakov intoxikácie. Jednotlivé antagonisty opioidov sa líšia v dávke (je

nevyhnutné vziať do úvahy informácie výrobcu!). Do úvahy je potrebné vziať najmä fakt, že respiračne depresívny účinok metadónu môže byť dlhotrvajúci (36-48 hodín), zatiaľ čo antagonisty opioidov sú krátkodobo pôsobiace liečivá (1 až 3 hodiny). Po odznení antagonistického účinku môžu byť potrebné ďalšie injekcie. Môžu byť nevyhnutné opatrenia na zabránenie strát telesného tepla a objemová substitučná liečba.

U pacientov fyzicky závislých na opioidoch spôsobí podanie obvyklej dávky antagonistu opioidov akútne abstinenčné príznaky. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť užívaniu antagonistov u týchto pacientov. Ak je však takéto zaobchádzanie nutné na liečbu závažných útlmov dýchania, musí byť poskytnutá osobitná starostlivosť.

V prípade perorálnej intoxikácie metadónom musí byť výplach žalúdka urobený až po liečbe antagonistami.

Ochrana dýchacích ciest intubáciou je dôležitá najmä v prípade výplachu žalúdka, ako aj pred podaním antagonistov (môže dôjsť k vyvolaniu vracania).

Metadónium-chlorid nie je možné dialyzovať.

### ***Ukončenie liečby metadónium-chloridu***

V prípade, že predpísaná dávka metadónium-chloridu je príliš nízka, môžu sa počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu objaviť abstinenčné príznaky (zdurenie nosovej sliznice, gastrointestinálne príznaky, hnačka, bolesť svalov, úzkosť). Ak pacient nahlási abstinenčné príznaky, ošetrojúci lekári by mali zvážiť úpravu dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### **Farmakoterapeutická skupina:**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na terapiu závislosti od opioidov

Kód ATC: N07BC02

#### Mechanizmus účinku

Metadón je silný opioidný agonista s účinkom prevažne na  $\mu$ -receptor. Metadón má afinitu k  $\kappa$ - a  $\delta$ -opioidným receptorom. Bolo preukázané, že metadón je agonista NMDA receptorov, ale klinický význam nie je známy.

#### Farmakodynamické účinky

Aktiváciou  $\mu$ -opioidných receptorov metadón inhibuje synaptický prenos v CNS, rovnako ako aj v *plexus myentericus*.

Jeho farmakologické účinky sú podobné morfinu. Tieto účinky majú za následok analgéziu, respiračnú depresiu, útlm kašľa, nauzeu a vracanie, zápchu a zadržiavanie moču (v dôsledku spomalenia motility hladkého svalstva a súčasného zvýšenia tonusu) a zúženie zrenice (mióza). Fyzická závislosť a abstinenčné príznaky sa rozvíjajú pomalšie ako pri morfine alebo heroíne. Metadón môže potlačiť abstinenčné príznaky rozvíjajúce sa po ukončení používania iných silných opioidov. Môže sa rozvinúť tolerancia na vlastné účinky okrem zápchy a miózy.

Účinok začína 30-60 minút po perorálnom podaní alebo 10-20 minút po parenterálnom podaní.

Aj napriek rýchlejšiemu nástupu po parenterálnom podaní, účinok po perorálnom podaní pretrváva 6-8 hodín. Efekt môže byť predĺžený až na 22-48 hodín u fyzicky závislých pacientov a pacientov, ktorí opakovane užívajú metadónium-chlorid. Útlm dýchania môže pretrvávať 36-48 hodín po tom, ako došlo k predávkovaniu.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Metadón patrí medzi opioidy rozpustné v tukoch a je dobre vstrebateľný z gastrointestinálneho traktu,

pričom ale podstupuje pomerne rozsiahly first-pass metabolizmus. Biologická dostupnosť je vyššia ako 80%.

#### Distribúcia

Metadón sa viaže na albumín a iné plazmatické a tkanivové proteíny (pravdepodobne lipoproteíny). Koncentrácie v pľúcach, pečeni a obličkách sú omnoho vyššie ako v krvi. Farmakokinetické vlastnosti metadónu sú skôr nezvyčajné, pretože je značne viazaný na tkanivové proteíny a pomaly prechádza medzi rezervoárom v tkanivách a plazmou. Metadón sa vylučuje potom a nachádza sa v slinách, materskom mlieku a pupočníkovej krvi.

#### Biotransformácia

Metadón sa metabolizuje prevažne v pečeni, kde je podrobený N-demetylácii. Doteraz bolo identifikovaných 32 metabolitov, iba 2% podanej dávky však predstavujú dva farmakologicky aktívne metabolity.

Štúdie naznačujú, že čas potrebný na dosiahnutie rovnovážneho stavu je veľmi variabilný v rozmedzí od 1 dňa po niekoľko týždňov. Počas liečby sa klírens metadónu zvyšuje v dôsledku autoindukcie metabolizmu CYP3A4.

#### Eliminácia

Eliminácia metadónium-chloridu a jeho metabolitov sa uskutočňuje obličkami a žľou. Priemerný eliminačný polčas je 25 hodín (13-47 hodín), ale je vysoko variabilný medzi jednotlivcami. Renálna eliminácia predstavuje hlavný vylučovací mechanizmus pri vyšších dávkach; po podaní > 160 mg, približne 60% nezmeneného metadónium-chloridu sa reabsorbuje. Kumulatívny efekt rovnako ako aj predĺženie eliminácie sa vysvetľujú vysokou afinitou väzby v tkanivách na metadón. Renálna eliminácia silne závisí na hodnote pH a zvyšuje sa pri znižujúcom sa pH moču. 10 - 45% z celkového obnoveného množstva sa vylučuje žľou. Metabolity sa nachádzajú aj v pote.

Metadónium-chlorid sa nedá dialyzovať.

Neexistuje riziko akumulácie v prípade anúrie, keďže k vylučovaniu dochádza výhradne stolicou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### ***Chronická toxicita***

Potkany perorálne prijímali metadónium-chlorid počas viac ako 80 týždňov s postupným zvyšovaním dávky na 5, 10 alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti (BW)/deň. Liečba metadónium-chloridom viedla k zvýšeniu činnosti N-demetylázy. Predpokladá sa, že tento efekt je adaptívny mechanizmus hepatocytov na metabolizmus metadónium-chloridu.

Výskyt akútnej toxicity bol skúmaný na zdravých opiciach (6 zvierat a 6 kontrolných zvierat), ktoré užívali strednú, definovanú dávku metadónu. Po 13-28 týždňov kontinuálnej liečby sa u 4 zo 6 opíc objavila akútna a potenciálne fatálna toxická reakcia na predtým dobre tolerovanú udržiavaciu dávku metadónium-chloridu (15 mg/kg telesnej hmotnosti/deň). Táto reakcia sa vyznačovala výrazným duševným a respiračným útlmom. U ľudí však nebola pri kontinuálnom dávkovaní metadónium-chloridu pozorovaná žiadna porovnateľná reakcia náhlej smrti.

Presná patogenéza chronického poškodenia pečene pozorovaná u pacientov závislých na opioidech počas dlhodobej udržiavacej liečby zostáva nejasná. Presná analýza je obmedzená v dôsledku skutočnosti, že väčšina pacientov zneužíva viac ako jednu látku. Aj napriek hepatotoxickým účinkom metadónu je potrebné vziať do úvahy rôzne iné faktory vedúce k poškodeniu pečene: infekcie vírusom hepatitídy typu B a C rovnako ako súčasné požívanie alkoholu a viacnásobné zneužívanie návykových látok. Štúdie na kultivovaných ľudských hepatocytoch ukázali, že alkohol môže priamo potencovať hepatotoxicitu heroínu a metadónu.

#### ***Mutagénny a tumorigénny potenciál***

Štúdie *in vitro* a *in vivo* poskytli protichodné výsledky týkajúce sa genotoxicity metadónu a preukázali slabý klastogénny potenciál. Zhodnotenie rizík pre klinické použitie sa však z dostupných údajov nedá odvodiť.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neposkytli dôkazy o karcinogénnom potenciáli.

### **Reprodukčná toxicita**

Podávanie 20 mg metadónu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní viedlo k zníženiu hmotnosti prostaty, semenných vačkov a semenníkov u potkanov. Potomstvo samcov potkanov liečených metadónom (až do 38 mg/kg telesnej hmotnosti/deň) preukázalo zvýšenú neonatálnu úmrtnosť až do 74%.

Mláďatá samíc potkanov závislých od metadónu vykazovali oneskorený popôrodný rast mozgu, zníženú telesnú hmotnosť a zvýšenú novorodeneckú úmrtnosť.

Mláďatá potkanov samčieho pohlavia, ktoré podstúpili perorálnu liečbu metadónom od 14. dňa do 19. dňa tehotenstva, preukazovali významný pokles hladín testosterónu v krvi (možný antagonizmus s naloxónom).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Metyl-parahydroxybenzoát  
Propyl-parahydroxybenzoát  
Kyselina citrónová, monohydrát  
Citrónan sodný  
Čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie kombinovať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### **5 rokov**

Po prvom otvorení fľaše má koncentrát vrátane pipetovej škrabky a priloženej pipety čas použiteľnosti **6 mesiacov**. [100 ml, 150 ml, 300 ml and 500 ml]

Po prvom otvorení fľaše má koncentrát čas použiteľnosti **6 mesiacov**. [1000 ml]

Roztoky riedené konzervovanými a viskóznymi kvapalinami (vo voľne voliteľných pomeroch) alebo čistenou vodou (v pomere až do 1:3; jedna časť koncentrátu plus 2 časti čistenej vody) majú čas použiteľnosti **3 mesiace**, ak sú uchovávané pri teplote nižšej ako 25 °C.

Roztoky riedené vodou alebo ovocnými džúsami majú čas použiteľnosti **24 hodín**, ak sú uchovávané pri teplote nižšej ako 25 °C.

Zriedené roztoky musia byť uchovávané v hnedých sklenených fľašiach alebo chránené pred svetlom.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení a zriedení lieku pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hnedé sklenené fľaše (typ III) s bielym poistným uzáverom (polypropylén a polyetylén), odmernou pipetou (polyetylén a polystyrén) a pipetovou škrabkou (polyetylén) [100 ml, 150 ml, 300 ml and 500



ml] alebo odstupňovaná odmerka (polypropylén) [1000 ml]. Odmerná pipeta má značky stupnice s odstupom 0,25 ml (zodpovedá 2,5 mg metadónium-chloridu). Odstupňovaná odmerka má stupnicu po 0,5 ml (zodpovedá 5,0 mg metadónium-chloridu). Metagla 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok je dodávaný v baleniach po 100 ml, 150 ml, 300 ml, 500 ml a 1000 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Metagla 10 mg/ml koncentrát pre perorálny roztok:

Na domácu liečbu môže byť liek riedený konzervovanými a viskóznymi kvapalinami vo voľne voliteľných pomeroch.

Na okamžité použitie môže byť liek riedený vodou alebo ovocnými džúsmi (napr. jablkovým alebo pomarančovým džúsom, okrem grapefruitového džúsu – pozri časť 4.5) vo voľne voliteľných pomeroch.

Hustota lieku Metagla 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok je 1,00 g/ml pri 20 °C.

Aby sa predišlo nejasnostiam, na používaných fľašiach sa majú uviesť kvapaliny a koncentrácia riedenia v mg/ml vrátane dátumu výroby.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

65/0043/17-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. februára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024