

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MISYO 10 mg/ml
koncentrát na perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každý 1 ml koncentráta na perorálny roztok obsahuje 10 mg metadónium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý 1 ml koncentráta na perorálny roztok obsahuje 300,00 mg nekryštalizujúceho roztoku sorbitolu (E420) (čo zodpovedá 210,00 mg sorbitolu) a 3,0 mg benzoátu sodného (E211).

Každý 1 ml koncentráta na perorálny roztok obsahuje 0,478 mg (0,021 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na perorálny roztok.

Číry modrý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná udržiavacia terapia opioidovej závislosti u dospelých podávaná spolu s vhodnou lekárskou, sociálnou a psychosociálnou starostlivosťou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Len na perorálne podávanie. Tento liek musí byť pred použitím nariedený odborným zdravotníckym pracovníkom. Ďalšie pokyny nájdete v časti 6.6.

Tento liek sa musí užívať vždy perorálne, s jedlom alebo bez jedla.

Tento liek sa nesmie podávať injekčne.

Dávkovanie je potrebné titrovať podľa potrieb jednotlivých pacientov. Je potrebné dodržiavať miestne odporúčania, ktoré sa môžu odlišovať od následne uvedeného dávkovania.

Substitučnú liečbu metadónom musí predpísať lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s opioidovou závislosťou, najlepšie v centrách špecializovaných na liečbu opioidovej závislosti.

Dávku podáva výlučne lekár alebo ním poverená osoba. Množstvo, ktoré má byť užité, si nikdy neodmeriava pacient. Vhodnú dávku pacient dostáva len na okamžité užitie podľa pokynov lekára.

Dávka je stanovená na základe výskytu abstinenčných príznakov a musí sa upraviť podľa individuálnej situácie každého pacienta a podľa toho, ako sa cíti. Vo všeobecnosti po úprave dávky je cieľom podávať najnižšiu možnú udržiavaciu dávku.

Dospelí

Úvodná dávka je zvyčajne medzi 10 až 30 mg. V prípadoch vysokej tolerancie na opioidy bude zvyčajná úvodná dávka medzi 25 až 40 mg. Pri nastavovaní udržiavacej liečby sa odporúča dávku zvyšovať vždy maximálne o 10 mg. Väčšina ľudí na udržiavacej liečbe potrebuje 60 – 120 mg na deň na účinnú a bezpečnú liečbu, avšak niektorí môžu potrebovať vyššie dávkovanie. Dávkovanie sa má stanoviť na základe klinického zhodnotenia.

Metadón sa zvyčajne podáva raz denne. Ak sa podáva častejšie, existuje riziko akumulácie a predávkovania. Najvyššia odporúčaná dávka, ktorá sa má používať len zriedkavo, je 150 mg/deň (ak národné smernice neuvádzajú iné odporúčanie). Dôvodom tohto obmedzenia je zvýšený výskyt predĺženia QT intervalu, *torsades de pointes* a prípadov zastavení srdca pri vyšších dávkach (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených kombináciou agonistu/antagonistu (napr. buprenorfinom) sa dávka musí pri začatí liečby metadónom postupne znižovať. Ak sa liečba metadónom preruší a plánuje sa prechod na liečbu sublinguálnym buprenorfinom (najmä v kombinácii s naloxónom), dávka metadónu sa musí na úvod znížiť na 30 mg/deň, aby sa predišlo abstinenčným príznakom spôsobeným buprenorfinom/naloxónom.

Prerušenie liečby

Prerušenie liečby sa musí vždy vykonávať veľmi postupne, týždennými krokmi o 5 – 10 mg po dobu niekoľkých týždňov až mesiacov. Počas tohto obdobia postupného znižovania dávky je nevyhnutné venovať pozornosť akémukoľvek opätovnému výskytu abstinenčných príznakov, ktoré by si vyžadovalo návrat k predchádzajúcej dávke, a akýkoľvek návrat závislého správania.

Starší ľudia

U starších pacientov sa odporúča dávku znížiť (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchami obličiek alebo miernymi až stredne závažnými poruchami pečene sa odporúča dávku znížiť (ďalšie informácie nájdete v časti 4.4 a tiež v časti 4.3).

Pediatrická populácia

O použití u pacientov vo veku do 18 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa použitie lieku MISYO 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok neodporúča u detí a dospelých (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

MISYO 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok sa môže užívať len perorálne a pod lekárske dohľadom.

Pacient dostáva požadovanú dávku od lekára alebo osoby poverenej lekárom a ihneď ju užije. Potrebné množstvo odmeriava výlučne lekár alebo lekárom poverená osoba.

Užívanie doma musí predpísať lekár.

Užívanie doma je neprijateľné, ak lekárske vyšetrenia a nálezy ukážu, že pacient požíva látky, ktoré sú nebezpečné v kombinácii so substitučnou liečbou, pričom sa zohľadní vývoj tolerancie, a okolnosť, že stabilná udržiavacia dávka ešte nebola dosiahnutá, alebo že u pacienta dochádza k abúze látky.

MISYO 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok obsahuje sorbitol, ktorý môže ovplyvniť biologickú dostupnosť metadónu u niektorých osôb. U týchto osôb môže prechod medzi liekom MISYO 10 mg/ml koncentrát na perorálny roztok a inými liekmi s metadónom, ktoré neobsahujú sorbitol, viesť ku klinicky významným zmenám v plazmatickej hladine metadónu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, benzoáty, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- užitie počas akútneho astmatického záchvatu,
- akútna forma alkoholizmu,
- súbežné podávanie s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) alebo do 2 týždňov od ukončenia takejto liečby,
- neprítomnosť opioidovej závislosti,
- osoby s predĺženým QT-intervalom, vrátane vrodeného syndrómu dlhého QT-intervalu,
- ako u všetkých opioidných analgetík sa tento liek nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, pretože to môže u pacientov s ťažkým poškodením pečene urýchliť vznik portosystémovej encefalopatie.

Používanie počas pôrodu sa neodporúča, pretože predĺžené trvanie účinku zvyšuje riziko útlmu dýchania u novorodenca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dávku sa odporúča znížiť u starších pacientov, pacientov s poruchami obličiek alebo závažnými chronickými poruchami pečene a u pacientov so všeobecne zlým zdravotným stavom.

Porucha používania opioidov (zneužitie a závislosť)

Metadón je opioidné analgetikum a je sám o sebe vysoko návykový. Má dlhý polčas a preto sa môže akumulovať. Aj jediná dávka, ktorá ul'avuje od príznakov, môže viesť k akumulácii a možnému úmrtiu, ak sa opakuje každý deň.

Tak ako pri iných opioidoch sa môže po opakovanom podávaní metadónu vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť. Metadón môže spôsobovať ospalosť a znižovať bdelosť, hoci po opakovanom použití môže nastať tolerancia na tieto účinky.

Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie MISYO 10 mg/ml 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.

Vysadenie

Náhle vysadenie liečby môže viesť k abstinenčným príznakom, ktoré sú síce podobné abstinenčným príznakom u morfinu, ale sú menej intenzívne a majú dlhšie trvanie. Preto má byť vysadenie liečby postupné.

Útlm dýchania

Rovnako ako pri ďalších opioidoch, metadón sa musí používať opatrne u pacientov s astmou, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo cor pulmonale a u pacientov s veľmi obmedzenou funkčnou rezervou pľúc, preexistujúcou poruchou respiračných funkcií, hypoxiou alebo hyperkapniou. Dokonca aj pri zvyčajných terapeutických dávkach narkotík môže u týchto pacientov dôjsť k zníženiu respiračnej aktivity, so súčasným zvýšením odporu dýchacích ciest kulminujúcim do apnoe. U pacientov s predispozíciou k takým atopickým javom, môže dôjsť k zhoršeniu preexistujúcej astmy, ku kožnému výsevu a zmenám krvného obrazu (eozinofilii).

Príznaky a prejavy predávkovania a toxicity metadónu sú v podstate rovnaké ako pri morfine, hoci sa tvrdí, že metadón má silnejší tlmivý účinok dýchanie a slabší sedatívny účinok než ekvianalgetická dávka morfinu. Toxické dávky sú vysoko premenlivé, pravidelné užívanie vedie k tolerancii. Pľúcny edém je častým následkom predávkovania, zatiaľ čo metadónom spôsobené a na dávke závislé uvoľnenie histamínu zodpovedá za výskyt niektorých prípadov žihľavky a svrbenia spojených s podávaním metadónu.

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 zväziť zníženie celkovej dávky opioidov.

Zranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak

Účinok metadónu na útlm dýchania a jeho schopnosť zvyšovať tlak cerebrospinálnej tekutiny môžu byť výrazne zosilnené pri úrazoch hlavy, iných intrakraniálnych léziách a v prípade už existujúceho zvýšeného intrakraniálneho tlaku. Navyše opioidy spôsobujú vedľajšie účinky, ktoré môžu zastreť klinický vývoj pacientov s poranením hlavy. U takých pacientov sa musí metadón používať opatrne a len ak je to nevyhnutné.

Metadón môže zvyšovať intrakraniálny tlak, najmä ak je už zvýšený.

Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné užívanie lieku MISYO 10 mg/ml a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a úmrtiu. 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 rozhodne o predpísaní MISYA 10 mg/ml 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 útlmu dýchania a sedácie. Z tohto pohľadu sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

V prípade mierneho alebo stredne závažnej poruchy funkcie pečene je potrebná opatrnosť, pretože u takýchto pacientov môže byť riziko zvýšenej systémovej expozície metadónu pri opakovanej dávke. U pacientov so stabilným chronickým ochorením pečene možno pokračovať v podávaní zvyčajnej dávky metadónu. V prípade poruchy funkcie pečene spôsobenej infekciou hepatitídy B alebo C alebo dlhodobým požívaním alkoholu sa dávka metadónu musí starostlivo sledovať. Osobitná starostlivosť je nevyhnutná vždy, keď sú predpísané dávky vyššie ako 50 mg.

Porucha funkcie obličiek

Metadón sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dávkovací interval sa má predĺžiť aspoň na 32 hodín, ak je rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) 10 – 50 ml/min alebo aspoň na 36 hodín, ak je GFR nižšia než 10 ml/min.

Gastrointestinálna motilita

Opioidy vrátane metadónu môžu spôsobiť nepríjemnú zápchu, ktorá je zvlášť nebezpečná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Je nutné včas urobiť opatrenia na zabránenie zápchy.

Hypoglykémia

Hypoglykémia bola pozorovaná v súvislosti s predávkovaním metadónom alebo so zvyšovaním dávky. Počas zvyšovania dávky sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny cukru v krvi (pozri časť 4.8 a 4.9).

Insuficiencia nadobličiek

Opioidné analgetiká môžu spôsobovať reverzibilnú insuficienciu nadobličiek, ktorá si vyžaduje monitorovanie a substitučnú liečbu 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 znížené libido, impotencia alebo amenorea.

Novorodenci/deti

Kvôli riziku väčšieho útlmu dýchania u novorodencov sa použitie metadónu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neodporúča, pretože o jeho účinnosti a bezpečnosti nie je dostatok klinických údajov.

Ďalšie upozornenia

Deti narodené matkám užívajúcim metadón môžu trpieť abstinenčnými príznakmi.

Metadón sa musí používať opatrne u pacientov so záchvatovými ochoreniami, hypotyreózou, nedostatočnosťou nadobličiek, hyperpláziou prostaty, hypotenziou, šokovým stavom, zápalovými alebo obštrukčnými poruchami čriev alebo myasténiou gravis.

Metadón sa musí používať s opatrnosťou a podávať v zníženej dávke pacientom, ktorí súbežne používajú ďalšie narkotické analgetiká, celkové anestetiká, fenotiazíny, iné trankvilizéry, sedatívne hypnotiká, tricyklické antidepresíva a iné látky utlmujúce CNS (vrátane alkoholu) (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Počas liečby metadónom boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu a *torsades de pointes*, najmä pri vysokých dávkach (>100 mg/deň). Metadón sa má podávať pacientom, u ktorých je riziko vzniku predĺženia QT intervalu, napr. v prípade

- anamnézy abnormalít srdcového vedenia,
- pokročilého alebo ischemického ochorenia srdca,
- ochorenia pečene,
- rodinnej anamnézy náhleho úmrtia,
- abnormalít hladín elektrolytov, t.j. hypokaliémia, hypomagneziémia,
- súbežnej liečby liekmi, ktoré môžu spôsobiť predĺženie QT-intervalu,
- súbežnej liečby liekmi, ktoré môžu spôsobiť abnormálne hladiny elektrolytov,
- súbežnej liečby inhibítormi cytochrómu P450 CYP3A4 (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených kombináciou agonistu/antagonistu (napr. buprenorfinom), sa musí dávka na začiatku liečby metadónom postupne znižovať. Ak sa liečba metadónom preruší a plánuje sa prechod na liečbu sublinguálnym buprenorfinom (najmä v kombinácii s naloxónom), musí sa úvodná dávka metadónu znížiť na 30 mg/deň, aby sa predišlo abstinenčným príznakom spôsobeným buprenorfinom/naloxónom.

Ak sú u pacienta známe rizikové faktory pre predĺženie QT-intervalu alebo ak dostáva súbežnú liečbu liekmi, ktoré môžu predlžovať QT-interval, odporúča sa pred začatím liečby metadónom vyšetriť jeho EKG, pričom ďalšie vyšetrenie EKG sa uskutoční pri ustálení dávky.

Sledovanie EKG sa odporúča u pacientov bez známych rizikových faktorov pre predĺženie QT-intervalu pred titráciou dávky nad 100 mg/deň a sedem dní po tejto titrácii.

U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky na útlm centrálného nervového systému (CNS), je nutné postupovať opatrne.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 300.00 mg sorbitolu, nekryštalizujúceho roztoku (E420) (čo zodpovedá 210.00 mg sorbitolu).

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Tento liek obsahuje 3,00 mg benzoátu sodného (E 211) v 1 ml.

Hoci tento liek nie je určený pre novorodencov, je dôležité vedieť, že zvýšenie bilirubinémie po vytesnení bilirubínu z albumínu z dôvodu prítomnosti benzoátu môže spôsobiť zhoršenie neonatálnej žltacky, čo môže viesť k jadrovému ikteru (depozity nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Inhibítory p-glykoproteínu: Metadón je substrát p-glykoproteínu; preto všetky lieky, ktoré inhibujú p-glykoproteín (napr. guanidín, verapamil, ciklosporín), môžu zvyšovať sérové koncentrácie metadónu.

Farmakodynamický účinok metadónu sa môže zvýšiť aj z dôvodu zvýšeného prestupu cez hematoencefalickú bariéru.

Induktory enzýmu CYP3A4: Metadón je substrát CYP3A4 (pozri časť 5.2). Indukciou CYP3A4 sa zvýši klírens metadónu a znížia plazmatické hladiny. Induktory tohto enzýmu (barbituráty, karbamazepíny, fenytoín, nevirapín, rifampicín, efavirenz, amprenavir, spirononlaktón, dexametazón, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) môžu indukovať hepatálny metabolizmus. Napríklad po troch týždňoch liečby efavirenzom 600 mg denne klesla priemerná maximálna plazmatická hladina AUC o 48 % u pacientov liečených 35 mg metadónu denne a o 57 % u pacientov liečených 100 mg metadónu denne.

Dôsledky enzymatickej indukcie sú výraznejšie, ak bol induktor podaný až po začatí liečby metadónom.

Po takých interakciách boli hlásené abstinenčné príznaky a preto môže byť nutné zvýšenie dávky metadónu. Ak sa liečba induktorom CYP3A4 preruší, dávka metadónu by sa má znížiť.

Súbežné užívanie metadónu s metamizolom, ktorý je induktorom metabolických enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4 môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie metadónu s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča pri súbežnom užívaní metadónu s metamizolom opatrnosť; klinická odpoveď a/alebo hladina lieku sa má vhodným spôsobom monitorovať.

Inhibítory enzýmu CYP3A4: Metadón je substrátom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Inhibíciou CYP3A4 sa klírens metadónu zníži. Pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4 (napr. kanabinoïdov, klaritromycínu, delavirdínu, erytromycínu, ciprofloxacínu, flukonazolu, grapefruitového džúsu, cimetidínu, itrakonazolu, ketokonazolu, fluoxetínu, fluvoxamínu, nefazodónu a telitromycínu) môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej hladiny metadónu. Pri súbežnej liečbe fluvoxamínom sa ukázalo 40 – 100 % zvýšenie rozdielu medzi sérovou hladinou a dávkou metadónu. Ak sú tieto lieky predpísané pacientom na udržiavacej liečbe metadónom, je potrebné byť si vedomý rizika predávkovania.

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

Lieky ovplyvňujúce aciditu moču: Metadón je slabá zásaditá látka. Látky okysľujúce moč (ako napríklad chlorid amónny a kyselina askorbová) môžu zvýšiť renálny klírens metadónu. Pacientom, ktorí sa liečia metadónom, sa odporúča vyhýbať sa prípravkom s chloridom amónnym.

Súbežná liečba HIV infekcie: Zdá sa, že niektoré inhibítory proteáz (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir a ritonavir/saquinavir) znižujú sérovú hladinu metadónu. Pri podaní samotného ritonaviru bola pozorovaná dvojnásobná AUC metadónu. Plazmatická hladina zidovudínu (nukleozidového analógu) sa zvýšila pri užívaní metadónu a to pri perorálnom aj intravenóznom podaní zidovudínu. Tento efekt je výraznejší po perorálnom ako po intravenóznom podaní zidovudínu. Tieto pozorovania sú pravdepodobne spôsobené inhibíciou glukuronidácie zidovudínu a tým zníženým klírensom zidovudínu. Počas liečby metadónom je potrebné u pacientov starostlivo monitorovať, či sa u nich nevyskytnú prejavy toxicity spôsobenej zidovudínom, kvôli ktorej môže byť nevyhnutné znížiť dávku zidovudínu. Z dôvodu vzájomnej interakcie medzi zidovudínom a metadónom (zidovudín je induktor CYP3A4) sa počas ich súbežného použitia môžu objaviť aj abstinenčné príznaky typické pre opioidy (bolesť hlavy, myalgia, únava a podráždenosť).

Didanozín a stavudín: Metadón predlžuje absorpciu a zvyšuje metabolický efekt prvého prechodu pečou stavudínu a didanozínu, čoho dôsledkom je znížená biologická dostupnosť stavudínu a didanozínu. Metadón môže zdvojnásobiť sérovú hladinu dezipramínu.

Farmakodynamické interakcie

Antagonisty opiátov: naloxón a naltrexón antagonizujú pôsobenie metadónu a vyvolávajú abstinenčné príznaky. Podobne môže abstinenčné príznaky vyvolať aj buprenorfín.

Lieky potláčajúce činnosť CNS: Látky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém môžu prehľbovať útlm dýchania, viesť k hypotenzii, silnej sedácii alebo kóme; z tohto dôvodu je nutné znížiť dávkovanie jedného alebo oboch liekov. Pri liečbe metadónom pomaly vylučovaná látka metadón môže spôsobiť pomalý rozvoj tolerancie a každé zvýšenie dávky môže po 1 – 2 týždňoch vyvolať príznaky útlmu dýchania. Dávky sa preto musia upravovať opatrne a dávka sa musí zvyšovať postupne pri súčasnom starostlivom pozorovaní.

Anestetiká, sedatívne hypnotiká (vrátane barbiturátov, chloralhydrátu a chlórmetiazolu), anxiolytiká fenotiazíny, antipsychotiká a tricyklické antidepresíva môžu zvyšovať celkove utlmujúce účinky metadónu pri súbežnom používaní. (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Antipsychotiká môžu zosilniť sedatívne a hypotenzívne účinky metadónu.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky: súbežné použitie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, útlmu dýchania, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

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

Inhibícia peristaltiky: Súbežné podávanie metadónu a antidiarotík (loperamid a difenoxylát) môže vyvolať ťažkú zápchu a zvýšiť účinok liekov potláčajúcich činnosť CNS. Užívanie opioidných analgetík v kombinácii s antimuskarínovými látkami môže viesť k ťažkej zápche alebo paralytickému ileu, najmä pri dlhodobom podávaní.

Predĺženie QT-intervalu: Metadón sa nesmie používať v kombinácii s liekmi, ktorú môžu predlžovať QT-interval, ako napríklad antiarytmiká (sotalol, amiodaron a flekainid), antipsychotiká (tioridazín, haloperidol, sertindol a fenotiazíny), antidepresíva (paroxetín, sertralín) alebo antibiotiká (erytromycín, klaritromycín).

Sérotonínergické 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 používanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) môže vyústiť do zosilnenia inhibície CNS, viesť k závažnej hypotónii a/alebo apnoe. Metadón sa nesmie kombinovať s inhibítormi MAO a dva týždne po ukončení takejto liečby (pozri časť 4.3).

Analgetiká

U pacientov na udržiavacej liečbe stabilnou dávkou metadónu, u ktorých dôjde k fyzickému zraneniu, nemožno očakávať, že pooperačná bolesť či iné príčiny akútnej bolesti budú pokryté analgetickým účinkom ich stabilnej dávky v metadónovom režime. Takýmto pacientom sa musia podávať analgetiká, vrátane opioidov, ktoré by boli indikované u iných pacientov s podobnou nociceptívnou stimuláciou. Keď sa na zvládnutie akútnej bolesti u pacientov užívajúcich metadón vyžadujú opioidy, z dôvodu tolerancie na opioidy indukovanej metadónom bude často potrebné podávať o niečo vyššie a/alebo častejšie dávky než u iných pacientov bez takejto tolerancie.

Diagnostické/laboratórne interakcie

Štúdie vyprázdňovania žalúdka

Opioidové analgetiká môžu predĺžiť vyprázdňovanie žalúdka a tým spôsobiť neplatnosť výsledkov testov.

Zobrazovanie pečene a žlčových ciest pomocou lieku technécium (99mTc) dizofenín

Opioidné analgetiká môžu zabrániť dodaniu lieku technécium (99mTc) dizofenín do tenkého čreva, pretože môžu spôsobiť stiahnutie Oddiho zvierača a zvýšenie tlaku v žlčových cestách. Tieto účinky vedú k oneskorenému zobrazeniu, a tak pripomínajú obštrukciu žlčovodu.

Tlak cerebrospinálnej tekutiny

Tlak cerebrospinálnej tekutiny sa môže zvýšiť. Účinok je sekundárny k útlmu dýchania vyvolanému retenciou oxidu uhličitého.

Hladiny plazmatickej amylázy alebo lipázy

Hladiny plazmatickej amylázy alebo lipázy sa môžu zvýšiť, nakoľko opioidné analgetiká môžu vyvolať kontrakcie Oddiho zvierača a zvýšenie tlaku v žlčových cestách. Diagnostická použiteľnosť stanovenia týchto enzýmov môže byť znížená po dobu 24 hodín od podania lieku.

Močové testy

Metadón môže zmeniť výsledok močových testov a spôsobiť pozitívny výsledok pri dopingovej kontrole.

Tehotenské testy

Metadón môže ovplyvniť výsledok tehotenského testu z moču.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Metadón má pri podávaní tehotným ženám na zvládnutie opioidovej závislosti potenciál k niekoľkým nežiaducim účinkom na plod a novorodenca. U novorodencov matiek, ktoré sa počas tehotenstva dlhodobo liečili metadónom, sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky/útlm dýchania. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Obmedzené informácie o používaní metadónu počas gravidity však nepokazujú na zvýšené riziko vroděných abnormalít.

Pred podaním tehotným ženám sa musí najskôr starostlivo zväziť pomer rizika/prínosov vzhľadom na možné nežiaduce účinky na plod a novorodenca, vrátane útlmu dýchania, nízkej pôrodnej hmotnosti, abstinenčných príznakov u novorodenca a zvýšeného počtu mŕtvo narodených detí. Aby sa však minimalizovalo poškodenie plodu, musí sa počas tehotenstva zabezpečiť adekvátne substitúcia a prevencia abstinenčných príznakov.

Ak sa objavia abstinenčné príznaky, môže byť potrebné dávku metadónu zvýšiť. Počas tehotenstva bol hlásený zvýšený klírens a znížené plazmatické hladiny. S ohľadom na zdravie plodu je možné odporučiť rozdelenie dennej dávky s cieľom zabrániť vysokým maximálnym plazmatickým koncentráciám a kompenzovať zrýchlené rozkladanie metadónu, čím sa zabráni abstinenčným príznakom. Redukcia dávky alebo ukončenie podávania lieku počas tehotenstva musí byť vždy vykonávané za starostlivého sledovania matky a len po prísnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu. Ukončenie podávania lieku u novorodenca sa musí vykonávať na adekvátnej pediatrickej jednotke intenzívnej starostlivosti, pretože liečba metadónom môže viesť k návyku a závislosti plodu, ako aj k abstinenčným príznakom u novorodencov, čo si vyžaduje liečbu. U približne 60-80 % novorodencov sa vyžaduje liečba s hospitalizáciou z dôvodu novorodeneckého abstinenčného syndrómu. Počas 1-2 týždňov po narodení môže byť potrebná úprava dávky (najmä zníženie dávky). Použitie perorálneho roztoku metadónu tesne pred pôrodom a počas pôrodu sa neodporúča kvôli riziku útlmu dýchania u novorodenca.

Dojčenie

Metadón sa vylučuje do materského mlieka pri nízkych koncentráciách. 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 dojčiacim ženám, aby sledovali dojčené dieťa kvôli sedácií a ťažkostiam s dýchaním a aby v prípade ich výskytu ihneď vyhľadali 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.

Fertilita

Zdá sa, že metadón neovplyvňuje fertilitu u žien.

Štúdia s mužmi zapojenými do udržiavacích metadónových programov ukázala, že metadón znižuje sérový testosterón, výrazne znižuje objem ejakulátu a pohyblivosť spermií. U subjektov užívajúcich metadón bol počet spermií dvojnásobný v porovnaní s kontrolou skupinou, ale to bolo dôsledkom nedostatočného nariadenia výlučkov zo semenníkov.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metadón má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, počas a po liečbe, pretože môže spôsobovať ospalosť a znižovať pozornosť. Doba, po ktorej je možné takéto aktivity opätovne vykonávať, veľmi závisí od pacienta a musí o nej rozhodnúť lekár.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky metadónu sú všeobecne rovnaké ako u iných opiopoidov, najčastejšie nauzea a vracanie, ktoré sú pozorované u približne 20 % pacientov podstupujúcich ambulantnú liečbu metadónom, pri ktorej je lekárska kontrola často neuspokojivá.

Dlhodobé užívanie metadónu môže viesť k závislosti podobnej ako na morfine. Abstinenčné príznaky sú podobné tým, ktoré sú pozorované pri morfine a heroíne, aj keď sú menej intenzívne, avšak s dlhším trvaním.

Najväčším nežiaducim účinkom metadónu je útlm dýchania, ku ktorému môže dôjsť v stabilizačnej fáze. Vyskytlo sa apnoe, šok a zastavenie srdca.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Tieto reakcie sa pozorujú častejšie u osôb bez tolerancie na opioidy. Frekvencie sú zoskupené nasledovne:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (podľa databázy MedDRA)	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	neznáme	reverzibilná trombocytopenia bola hlásená u pacientov závislých na opioidoch, ktorí mali chronickú hepatitídu
Poruchy endokrinného systému	neznáme	zvýšenie hladín prolaktínu v krvi pri dlhodobom podávaní
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	zadržiavanie tekutín
	neznáme	anorexia, hypokaliémia, hypomagneziémia, hypoglykémia
Psychické poruchy	časté	eufória, halucinácie
	menej časté	dysfória, rozrušenosť, nespavosť, dezorientácia, zníženie libida
	neznáme	závislosť
Poruchy nervového systému	časté	sedácia
	menej časté	bolesť hlavy, synkopa
Poruchy oka	časté	rozmazané videnie, mióza, syndróm suchého oka
Poruchy ucha a labyrintu	časté	závraty
	neznáme	strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zriedkavé	bradykardia, palpitácie, boli hlásené prípady predĺženia QT-intervalu a <i>torsade de pointes</i> , najmä pri vysokých dávkach metadónu.
Poruchy ciev	menej časté	sčervenanie tváre, hypotenzia
	zriedkavé	šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	menej časté	pľúcny edém, exacerbácia astmy, suchosť v nose, útlm dýchania najmä pri vysokých dávkach
	zriedkavé	zastavenie dýchania
	neznáme	syndróm centrálného spánkového apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea, vracanie
	časté	zápcha

	menej časté	suchosť v ústach, glositída
	zriedkavé	zníženie motility čriev (ileus)
Poruchy pečene a žľčovými ciest	menej časté	diskynézia žľčovodu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	prechodná vyrážka, potenie
	menej časté	pruritus, žihľavka, iné vyrážky a vo veľmi málo častých prípadoch krvácajúca žihľavka
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	retencia moču, antidiuretický účinok
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	zníženie potencie, galaktoroa, dysmenorea a amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava, ospalosť
	menej časté	opuch dolných končatín, asténia, opuchy, hypotermia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri dlhodobom užívaní metadónu ako udržiavacej liečby nežiaduce účinky postupne a progresívne odznievajú po dobu niekoľkých týždňov, avšak zápcha a potenie 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

Symptómy

Závažné predávkovanie je charakterizované útlmom dýchania, extrémnou ospalosťou prechádzajúcou do stuporu či kómy, maximálne zúženými zrenicami, ochabnutosťou kostrového svalstva, studenou a lepkavou kožou a niekedy bradykardiou a hypotenziou. Bola hlásená hypoglykémia. Pri závažnom predávkovaní, najmä intravenóznym podaním môže dôjsť k apnoe, zlyhaniu obehového systému, zástave srdca a úmrtiu. Pri predávkovaní metadónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Liečba

Musia sa zaistiť dýchacie cesty pacienta a asistované alebo riadené dýchanie. Môžu byť nutné narkotické antagonisty, ale treba zohľadniť to, že metadón je dlhodobý pôsobiaca tlmivá látka (36 až 48 hodín), zatiaľ čo antagonisty pôsobia po dobu 1 až 3 hodín, a preto sa musí liečba antagonistami podľa potreby opakovať. Antagonisty sa však nemajú podávať pri absencii významného útľmu dýchania či kardiovaskulárneho útľmu. Odporúča sa podať naloxón.

Podľa indikácie sa má začať s podávaním kyslíka, intravenózných tekutín, vazopresorických látok a inými podpornými opatreniami. Podanie zvyčajnej dávky opioidového antagonistu osobe fyzicky závislej na opioidoch vedie k akútnemu abstinčným syndrómu. Pokiaľ je to možné, je vhodnejšie sa vyhnúť

použitíu antagonistov u takej osoby. Ak sa však musí použiť na liečbu závažného útlmu dýchania, musí sa podať s veľkou opatrnosťou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na terapiu závislosti od opioidov, ATC kód: N07BC02

Mechanizmus účinku

Metadón je silný agonista opioidov pôsobiaci prevažne na μ -receptor. Analgetický účinok racemátu takmer v plnej miere vzniká vďaka jeho l-izoméru, ktorý má minimálne 10-krát vyššiu analgetickú silu ako d-izomér. Tento d-izomér nemá schopnosť spôsobovať významný útlm dýchania, ale má antitusické účinky. Metadón pôsobí aj ako agonista na κ a δ opiátových receptoroch.

Farmakodynamické účinky

Tento účinok vyvoláva analgéziu, útlm dýchania, potlačenie kašľa, nauzeu a vracanie (prostredníctvom účinku na spúšťacíu zónu chemoreceptorov) a zápchu. Účinok na nukleus okoohybného nervu a pravdepodobne aj na opiátové receptory svalov zrenice spôsobuje zúženie zrenice. Všetky tieto účinky sú reverzibilné pôsobením naloxónu s hodnotou pA_2 podobnou jeho anti-antagonizmu morfinu. Ako mnohé zásadité látky, metadón vstupuje do mastocytov a neimunologickým mechanizmom uvoľňuje histamín. To spôsobuje závislosť morfinového typu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metadón je jedným z viac lipofilných opioidov. Dobre sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu, ale do značnej miery podlieha first-pass metabolizmu. Biologická dostupnosť predstavuje viac než 80 %. Koncentrácia rovnovážneho stavu sa dosiahne za 5 – 7 dní.

Distribúcia

Metadón sa viaže na albumín a ďalšie plazmatické proteíny a tkanivové proteíny (pravdepodobne lipoproteíny), pričom koncentrácie v pľúcach, pečeni a obličkách sú oveľa vyššie než v krvi. Farmakokinetika metadónu je nezvyčajná v tom, že sa výrazne viaže na proteíny v tkanivách a pomerne pomaly prestupuje medzi niektorými časťami týchto zásob v tkanivách a plazmou. Metadón sa vylučuje do potu a nachádza sa v slinách, materskom mlieku a pupočníkovej krvi.

Biotransformácia

Metabolizmus metadónu je katalyzovaný primárne CYP3A4, ale v menšej miere sú zahrnuté aj CYP2D6 a CYP2B6. Metabolizmus prebieha hlavne N-demetyláciou, pri ktorej vznikajú najdôležitejšie metabolity: 2-etylidín, 1,5-dimetyl-3,3-difenylypyrolidín (EDDP) a 2-etyl-5-metyl-3,3-difenyly-1-pyrolidín (EMDP), ktoré sú oba neaktívne. Do určitej miery dochádza aj k hydroxylácii na metadol, nasledovanej N-demetylizáciou na normetadol. Vyskytujú sa aj ďalšie metabolické reakcie, je známych najmenej osem ďalších metabolitov.

Eliminácia

Polčas po jedinej perorálnej dávke je 12 – 18 (priemer 15) hodín, čo čiastočne odráža distribúciu do zásobárni v tkanive ako aj metabolický a renálny klírens. Pri pravidelných dávkach sú už zásoby v tkanivách čiastočne naplnené a preto sa polčas predlžuje na 13 – 47 (priemer 25) hodín a odráža iba klírens.

Metadón a jeho metabolity sa v premenlivej miere vylučujú stolicou a močom. Vylučovanie metadónu výrazne podporuje acidifikácia moču. Asi 30 % dávky sa vylučuje močom, ale toto percento sa pri vysokých dávkach obvykle znižuje. Približne 75 % celkovej eliminácie je v nekonjugovanej forme.

Osobitné skupiny obyvateľstva

Medzi mužmi a ženami nie sú významné rozdiely vo farmakokinetike. Klírens metadónu sa do určitej miery znižuje u starších osôb (> 65 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U myši metadón znižuje hladinu estriolu FSH, čo má za následok zvýšenie počtu miest rezorpcie a zníženie počtu miest implantácie, zatiaľ čo podávanie metadónu samcom potkanov pred párením spôsobuje nežiaduce účinky u ich potomkov, najmä zníženie pôrodnej hmotnosti a zvýšenie neonatálnej úmrtnosti spôsobené zníženými hladinami LH a testosterónu. U škrečkov metadón vyvoláva poruchy sexuálnych funkcií aj pri pohlavnom styku a sexuálnej motivácii.

Vysoké dávky metadónu spôsobujú vrodené vady u svišťov, škrečkov a myši, pričom väčšina hlásení sa týkala exencefálie a defektov centrálného nervového systému. U myši bola príležitostne zistená rachischíza v cervikálnej oblasti. U kuracích embryí bolo zistené neuzavretie neurálnej trubice. Metadón nebol u potkanov a králikov teratogénny. Okrem toho bol hlásený pri potkanoch nižší počet mláďat a zistila sa ich vyššia mortalita, retardácia rastu, neurologické zmeny správania a nižšia hmotnosť mozgu. Pri myšiach bola hlásená slabšia osifikácia prstov, sterna a lebky ako aj nižší počet embryí na vrh. Karcinogenita sa neskúmala.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitol, nekryštalizujúci roztok (E420)
glycerol (E422)
benzoát sodný (E211)
monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
farbivo žiarivá modrá FCF (E 133)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení nádoby: 90 dní.

Čas použiteľnosti po nariadení: 14 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom po dobu nie viac ako 90 dní.

Po nariadení na koncentráciu 1 mg/ml alebo 5 mg/ml má dobu použiteľnosti 14 dní pri uchovávaní v PET fľašiach pri teplote do 25 °C a pri chránení pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená fľaška typu III z hnedého skla, obsahujúca 100 ml koncentráту na perorálny roztok, uzavretá skrutkovacím uzáverom PP 28 s polyetylénovým tesnením alebo bezpečnostným skrutkovacím uzáverom PP 28 s krúžkom proti manipulácii s vyrazeným označením a polyetylénovým tesnením a písomnou informáciou pre používateľa v kartónovej škatuli

Sklenená fľaška typu III z hnedého skla, obsahujúca 1000 ml koncentráту na perorálny roztok, uzavretá skrutkovacím uzáverom PP 28 s polyetylénovým tesnením alebo bezpečnostným skrutkovacím uzáverom PP 28 s krúžkom proti manipulácii s vyrazeným označením a polyetylénovým tesnením a písomnou informáciou pre používateľa v kartónovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek sa dodáva v dispenzačných baleniach, ktoré môžu používať len zdravotnícki pracovníci. Pred použitím pacientom sa má tento liek riediť čistenou vodou, čím vzniká buď 1 mg/ml alebo 5 mg/ml perorálny roztok metadónium-chloridu.

Perorálny roztok metadónium-chloridu s koncentráciou 1 mg/ml sa pripravuje nariadením 1 dielu koncentráту na perorálny roztok 9 dielmi čistenej vody (10-násobné zriedenie).

Perorálny roztok metadónium-chloridu s koncentráciou 5 mg/ml sa pripravuje nariadením 1 dielu koncentráту na perorálny roztok 1 dielom čistenej vody (2-násobné zriedenie).

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 014
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0327/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023