

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метазан 10 mg/ml концентрат за перорален разтвор
Methasan 10 mg/ml concentrate for oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml перорален разтвор съдържа 10 mg метадонов хидрохлорид (methadone hydrochloride) (съответстващи на 8,95 mg метадон).

Помощни вещества с известно действие: 1 ml перорален разтвор съдържа 1,8 mg метил парахидроксибензоат (E218); 0,2 mg пропил парахидроксибензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за перорален разтвор
Бистър, безцветен до жълтеникав разтвор с горчив вкус, без видими частици.
Плътността на Метазан е 1,00 g/ml при 20° C.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Метадоновият хидрохлорид, активната субстанция на Метазан, се прилага за перорална поддържаща терапия при доказана опиоидна зависимост (субституираща терапия) при възрастни, в условията на медицинско проследяване и подходящи психологични грижи и в съответствие с нормативната уредба на съответните национални регламенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Предписването трябва да се осъществява от лекари с опит и специализирани в лечението на пациенти с лекарствена зависимост.

Метадоновият хидрохлорид действа в продължение на минимум 24 часа и трябва да се прилага всеки ден по едно и също време.

Дозировка

Възрастни пациенти

Този лекарствен продукт трябва да се приема перорално, със или без храна.

Преди непосредствена употреба този лекарствен продукт може да бъде разтворен под контрола на оторизирани лица съгласно националните разпоредби.

В случай на предписание за домашна употреба, лекарственият продукт трябва да бъде разтворен с цел предотвратяване на злоупотреба.

Определената доза трябва да се прилага задължително от лекар или от определено от лекаря лице.

Необходимата доза никога не трябва да се определя от пациента.

За повече инструкции, вижте по-долу в "Начин на приложение" в тази точка, както и в точка 6.6.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160328
Разрешение №	63510
BG/MA/MP -	14-09-2023
Одобрение №	



Началната доза трябва да се дава сутрин.

Този продукт не трябва да се инжектира.

Дозата трябва да се титрира в съответствие с индивидуалните нужди на пациентите.

Дозировката се базира на появата на симптоми на отнемане и трябва да се адаптира за всеки пациент, в зависимост от индивидуалните ситуация и нужди. По принцип, след определянето на необходимата доза, трябва да се използва възможно най-ниската поддържаща доза.

Националните ръководства може да се различават от описаната дозировка и те трябва да бъдат спазвани.

Начало на лечението

Обикновено началната доза е от 20 до 30 mg. В случаите на висок опиоиден толеранс, нормалната начална доза може да е от 25 до 40 mg.

Трябва да се има предвид, че загуба на опиоиден толеранс може да се установи няколко дни след прекратяване/намаляване на редовната употреба на опиоиди.

При пациенти с нисък или неясен праг на поносимост (напр. след напускане на затвора), трябва да се прилага най-ниската възможна начална доза.

С цел да се избегне синдромът на отнемане, вечерта на първия ден може да се даде допълнителна доза в зависимост от субективния и обективния ефект. Това може да се осъществи само под строг медицински контрол и проследяване в болнични условия, където е приложимо.

Ако се появят симптоми на отнемане, дозата трябва да се увеличи постепенно с максимум 5-10 mg метадонов хидрохлорид на прием. Адаптирането на дозата е завършено, когато не се появяват повече симптоми на отнемане. Трябва да се отчитат ограниченията на индивидуалната поносимост.

Индивидуалното дозиране по време на фазата на титриране се осъществява чрез прилагането на различни обеми, измерени с приложената градуирана пипета, с точност 0,25 ml (съответстващи на 2,5 mg метадонов хидрохлорид; опаковки от 100 ml, 150 ml, 300 ml и 500 ml) или с градуирана мерителна чаша с точност 0,5 ml (съответстващи на 5,0 mg метадонов хидрохлорид; опаковка от 1000 ml). Прецизно измерената единична доза може да бъде разреждана с различни обеми в съответствие с предписанието на лекуващия лекар (вижте точка 6.6 за типа разреждане и точка 6.3 за съответстващите стабилни състояния).



Метадонов хидрохлорид	Метазан 10 mg/ml перорален разтвор (градуирана пипета с делителни черти на всеки 0,25 ml или градуирана мерителна чаша с делителни черти на всеки 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

Поддържаща терапия

Дозата трябва да се увеличава с 10 mg на прием, докато се достигне поддържащо лечение. Метадон има ниска скорост на елиминиране, което води до развитие на слаб толеранс и всяко увеличение на дозата може да доведе до потискане на дишането в рамките на 1-2 седмици. При повечето пациенти за ефективна и поддържаща терапия са необходими 60-120 mg/дневно, но при някои пациенти може да е необходима по-висока доза. По-високи дози трябва да се прилагат само в отделни случаи, когато е необходимо и при изключване на едновременна употреба на други субстанции. Препоръчва се определяне на плазмените нива на метадон. По принцип метадон се прилага веднъж дневно. В случай, че се дава по-често, съществува потенциален риск от акумулиране и предозиране. Най-високата препоръчвана доза е 150 mg/дневно и трябва да се дава само в изключителни случаи (освен ако националните ръководства не препоръчват друго). Причина за това ограничение е повишената поява на удължен QT-интервал, "Torsade de Pointes" и случаи на сърдечен арест при по-високите дози (вж. точка 4.4).

Преминаване към други заместителни субстанции

Ако пациентът е лекуван с комбинация агонист/антагонист (напр. бупренорфин), дозата трябва да се редуцира постепенно, когато се започва лечение с метадон. Дозата на метадон трябва да се намали постепенно до 30-50 mg/дневно, ако лечението с метадон се прекратява и се планира преминаване към сублингвално лечение с бупренорфин (особено в комбинация с налоксон). По-високата доза на метадон може да доведе до усилване на синдрома на отнемане, дължащо се на по-здравото свързване на бупренорфин с μ -рецептора и на неговия парциален агонизъм. За да се избегне ускоряването на симптомите на отнемане, въвеждането на бупренорфин трябва да се осъществи, когато са налице обективни признаци на отнемане.

В случай на преминаване от левометадон на метадон, трябва да се спазва дозовото съотношение 1:2 (левометадон : метадон), напр. 10 mg левометадонов хидрохлорид съответстват на 20 mg метадонов хидрохлорид (2 ml Метазан).

При някои пациенти може да е необходимо допълнително регулиране на дозата, когато се преминава от левометадон на метадон.

Промяна на дозата

Промени в дозировката трябва да се правят от лекар, отговорен за по-нататъшното лечение, само след консултация с лекаря, отговорен да взема решения за поддържащата доза.



Редуциране на дозата и прекратяване на лечението

Прекратяването на лечението трябва да се провежда постепенно, ако е възможно, на малки стъпки (съответстващи на 5-10 mg метадон хидрохлорид), в продължение на няколко седмици до месеци, в зависимост от индивидуалните нужди на пациента, като се обръща специално внимание на потенциалната едновременно употреба на други субстанции (проследяване на уринните тестове).

Бързото прекратяване на лечението с метадон води много бързо до развитие на симптоми на отнемане и намаляване на поносимостта към опиати.

Високите дози опиати се понасят добре само при продължителен прием. Затова пациентът трябва да бъде информиран за толеранса към опиати и за рисковете от рецидив, включително за риска от фатално предозиране.

Педиатрична популация

Деца и юноши

Използването на Метазан не се препоръчва при деца и юноши, поради недостатъчните налични данни за безопасност и ефикасност.

Юноши над 15 години

Съществуват данни за употребата на метадон при юноши над 15 години, но не може да се препоръча дозировка.

Възрастни над 65 години

За да се предотврати предозиране, може да е необходимо намаляване на дозата при възрастни пациенти, поради понижения клирънс.

Пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция

В случай на бъбречно или леко до умерено чернодробно нарушение, може да е необходимо удължаване на дозовия интервал или редуциране на дозата. В случай на хронично чернодробно заболяване, не е необходимо адаптиране на поддържащата доза (за повече информация вж. точки 4.3 и 4.4).

Бременни пациентки

При бременни пациентки може да е необходимо дозиране два пъти дневно, поради засиления чрез ензимна индукция метаболизъм, намалената абсорбция и повишения клирънс (за повече информация вж. точка 4.6).

Начин на приложение

Перорално приложение.

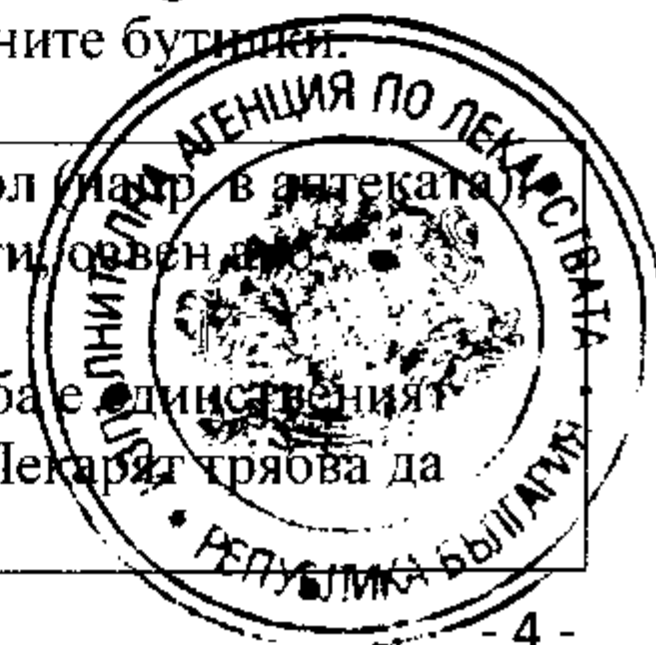
Метазан

Метазан трябва да бъде разреден с консервирани или вискозни разтворители в свободно избрани съотношения или с пречистена вода в съотношение до 1:3 (1 част перорален разтвор и до 2 части пречистена вода) за домашна употреба. За непосредствена употреба концентратът може да бъде разреден с вода или плодови сокове (напр. ябълков или портокалов сок, с изключение на сок от грейпфрут – вж. точка 4.5 Вж. точка 6.6. В опаковката се съдържа градуирана пипета (опаковки от 100 ml, 150 ml, 300 ml и 500 ml) или градуирана мерителна чаша (опаковка от 1000 ml) за измерване на изискваната доза.

За да се избегне объркване, разтворителите и концентрациите на разтворите в mg/ml, включително датата на приготвяне, трябва да са изписани върху използваните бутилки.

Трябва да е сигурно, че дневната доза се приема под наблюдение и контрол (напр. в аптеката) в съответствие с нормативната база на съответните национални регламенти, освен ако националните ръководства не препоръчват друго.

Лекуващият лекар трябва да информира пациента, че пероралната употреба е единственият разрешен и безопасен начин на приложение на този лекарствен продукт. Лекарят трябва да наблегне на потенциалните последствия от неправилната употреба.



В случай на предписание за домашна употреба, лекарят трябва да е сигурен, че:

- рисковете за пациента и околните, в случай на предписание за домашна употреба, са изключени във възможно най-висока степен;
- пациентът използва предписаната заместителна субстанция по предназначение.

Предписанието за домашна употреба трябва да се преустанови незабавно, ако субстанцията се използва неправилно от пациента.

Продължителността на лечението се определя в съответствие с общата терапевтична концепция за бъдещата субституираща терапия, съгласуваната терапевтична цел и индивидуалните нужди на пациента.

Терапията може да варира от краткотрайна (напр. заместителна терапия на зависими от опиати пациенти по време на болнично лечение) до продължителна.

Инструкции за разтварянето на този лекарствен продукт преди прилагането му са предоставени в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт не трябва да се използва в случай на:

- Свръхчувствителност към активната субстанция или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежка форма на бронхиална астма или други състояния, свързани с бронхиална обструкция;
- Умерено до тежко увреждане на дихателния център и дихателната функция;
- Удължаване на QT-интервала, включително вроден удължен QT-синдром;
- Паралитичен илеус и остри абдоминални нарушения.

Както и при останалите опиоиди, този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като може да предизвика портална системна енцефалопатия.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лечението трябва да се провежда с изключително внимание в случай на:

- Високорискови пациенти: суициден опит с опиати, особено в комбинация с трициклични антидепресанти, алкохол и други вещества, потискащи ЦНС може да бъде част от клиничната картина на опиоидна зависимост. Индивидуална оценка и терапевтична схема, включваща болнично лечение, може да се обмислят при пациенти с постоянен висок риск за поведението и неконтролируемо използване на лекарства, независимо от подходящия фармакотерапевтичен контрол;
- Остри коремни нарушения. Подобно на другите μ -агонисти, лечението с метадон може да замаскира диагнозата или клиничната картина при пациенти с остри коремни нарушения.

Разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Метадон е лекарство с първичен аддиктивен потенциал и може да причини пристрастяване в случай на продължителна и повторна употреба. Появяват се също физическа и психическа зависимост, както и толеранс. Метадон може да причини сънливост и замъгляване на съзнанието. Толеранс към тези ефекти може да се появи след повторна употреба.

Внезапното прекратяване на лечението може да доведе до поява на симптоми на отнемане.

Метадон трябва да се прилага само от лекари, оторизирани за лечение на зависими от опиати/опиоиди пациенти, тъй като общата доза, използвана при заместителна терапия на



пациенти без толеранс към опиати, може да доведе до тежка интоксикация, завършваща със смърт.

Както при други опиоиди, може да се развият толеранс, физическа и/или психична зависимост при многократно приложение на метадон.

Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на Метазан може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди, се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя/сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително разстройство, дължащо се на употреба на алкохол), при настоящи потребители на тютюневи изделия или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и разстройства на личността).

Необходимо е проследяване на пациентите за признаци на поведение на търсене на лекарството (напр. искания за по-ранно предписване). Това включва преглед на съпътстващото лечение с опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди повишава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациенти с ЦСА, трябва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

Стомашно-чревен мотилитет

Опиоидите, включително метадон, могат да предизвикат констипация, която е особено опасна при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Затова трябва рано да се вземат мерки, предотвратяващи появата на констипация.

Предупреждения

Специално медицинско наблюдение се изисква в случай на:

- Хипотензия с хиповолемия;
- Смущения на жлъчните пътища;
- Обструктивни и възпалителни нарушения на червата;
- Хипертрофия на простатата с образуване на остатъчна урина;
- Известно или суспектно удължаване на QT-интервала (което може да бъде предизвикано от прилагането на други лекарства) или електролитни нарушения, особено хипокалиемия;
- Клинично значима брадикардия;
- Напреднала или исхемична болест на сърцето;
- Анамнеза за дефекти на сърдечната проводимост;
- Лечение с антиаритмични средства от клас I и III;
- Бременност и лактация (вж. точка 4.6);
- Нарушение на съзнанието;
- Едновременно употреба на лекарства, потискащи ЦНС или дишането;
- Нарушения, при които трябва да се избягва потискане на дишането;
- Повишено вътречерепно налягане;
- Начало или приключване на антиретровирусна терапия, тъй като антиретровирусните субстанции могат да понижат или да повишат нивата на метадон. (вж. точка 4.6);
- Панкреатит;
- Едновременно употреба с инхибитори на цитохром P450 CYP3A4 (вж. точка 4.6);
- Припадъци;
- Хипотиреоидизъм;
- Адренална недостатъчност;
- Шок;



- Миастения гравис.

Специални рискове при пациенти, включени на субституираща терапия

- Метадон има потенциал да предизвика злоупотреба или пристрастяване, подобно на други силни опиоиди;
- По време на заместителната терапия се изисква провеждане на уринни тестове за наличие на опиати (дори и количествен анализ), барбитурати, метаквалон и бензодиазепини, и ако е необходимо, за наличие на кокаин и амфетамини и техните метаболити. Вижте нормативната база на съответните национални регламенти;
- При използване на високи дневни дози се изисква внимателно медицинско наблюдение с оглед на соматичните и ментални нарушения;
- Лечението с опиоидни антагонисти води до симптоми на отнемане;
- Преустановяването на лечението трябва винаги да става постепенно, за да се избегне появата на симптоми на отнемане (вж. точка 4.2)

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици могат да предизвикат обратима надбъбречна недостатъчност, което изисква наблюдение и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на надбъбречна недостатъчност може да включват гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замаяност или ниско кръвно налягане.

Понижени нива на половите хормони и повишени нива на пролактин

Продължителната употреба на опиоидни аналгетици може да бъде свързана с понижени нива на половите хормони и повишени нива на пролактин. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.

Хипогликемия

Наблюдава се хипогликемия при предозиране на метадон или при повишаване на дозата. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната захар при повишаване на дозата (вж. точка 4.8 и точка 4.9)

Риск при едновременна употреба на седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства:

Пациентът трябва да бъде информиран по подходящ начин, че едновременната употреба на Метазан със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства, може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт.

Поради тези рискове, седативни медикаменти трябва да се предписват само на пациенти, при които не са възможни алтернативни терапии. Ако се вземе решение да се предпише Метазан едновременно със седативни лекарствени продукти, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечение трябва да е възможно най-малка.

Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за поява на признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. Във връзка с това се препоръчва настоятелно пациентите и хората, които се грижат за тях, да бъдат осведомени за тези симптоми (вж. точка 4.5).

Сърдечна аритмия

По време на клинични изпитвания е установено удължаване на QT-интервала при лечение с метадон. Вследствие на това съществува риск от развитие на полиморфна камерна тахикардия (Torsade de Pointes). Преди започване на лечение с метадон, особено при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT-интервала или в случай на едновременна употреба с вещества, които имат потенциал да удължат QT-интервала, се препоръчва ЕКГ-мониторинг. Проследяването на ЕКГ трябва да се повтори две седмици след началото на лечението, за да се определи ефектът на метадоновия хидрохлорид върху QT-интервала.

ЕКГ-мониторинг трябва да се проведе и преди повишаването на прилаганата доза на 100 mg/дневно и на седмия ден след повишаването на дозата.



Метадон трябва да се прилага предпазливо при пациенти, рискови за развитие на удължен QT-интервал, напр. в случай на:

- Анамнеза за сърдечни проводни нарушения;
- Напреднало сърдечно заболяване или исхемична болест на сърцето;
- Чернодробно заболяване;
- Фамилна анамнеза за внезапна смърт;
- Електролитни нарушения, напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия;
- Едновременна употреба със субстанции, които имат потенциал да удължат QT-интервала;
- Едновременна употреба със субстанции, които могат да предизвикат електролитни нарушения;
- Едновременна употреба с инхибитори на цитохром P450 CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Бели дробове и дишане

Подобно на другите опиоидни вещества, метадон трябва да се използва предпазливо при пациенти с астма, хронична обструктивна белодробна болест или белодробно сърце, както и при пациенти с много ограничен респираторен капацитет, предшестващо нарушение на белодробната функция, хипоксия и хиперкапния. Дори в обичайни терапевтични дози, наркотичните вещества предизвикват намаляване на респираторната активност и засилване на белодробната резистентност, водещи до апнея. При пациенти, предразположени към такива atopични феномени, могат да се обострят предшестващи астма, кожни ерупции и еозинофилия.

Интракраниално налягане

Потискащият респираторен ефект на наркотиците и тяхната способност да повишават ликворното налягане може да се изострят значимо при наличие на нараняване на главата или на предшестващо повишено интракраниално налягане. Освен това, опиоидите предизвикват нежелани лекарствени реакции, които могат да замаскират клиничното протичане при пациенти с наранявания на главата.

Отчитайки профила на ефикасност на метадон като μ -агонист, той трябва да прилага много предпазливо и трябва да се използва само, ако е незаменим за лечението на такива пациенти.

Допълнителна информация

Преустановяването на терапията след повторна употреба или прилагане на опиоидни антагонисти, причинява синдром на отнемане.

Консумацията на метадон от пациенти без толеранс към опиоиди е животозастрашаващо и може да доведе до смърт вследствие на респираторен арест. Затова е задължително този лекарствен продукт да се съхранява постоянно на безопасно място, защитено от светлина и недостъпно за деца.

Метазан е предназначен единствено за субституираща терапия и за перорално приложение. Интравенозната злоупотреба с Метазан може да доведе до тежки нежелани лекарствени реакции (като сепсис, флебит или белодробна емболия) с потенциален фатален резултат.

Едновременна консумация с други субстанции

Злоупотребата с наркотици, алкохол и лекарствени продукти по време на субституиращата терапия може да доведе до животозастрашаващи ситуации и трябва да се избягва с всички възможни средства. Ако е необходимо, могат да се провеждат регулярни уринни тестове, за да се установи потенциалната едновременна консумация на други неразрешени лекарства.

Болка и придружаващи заболявания по време на субституиращата терапия

- Облекчаващият болката ефект на метадон може да замаскира симптомите на възможни придружаващи заболявания. Пациентите трябва да бъдат информирани и мониторираны адекватно, ако е необходимо;
- В случай на болка по време на субституиращата терапия, допълнително аналгетично средство се назначава след верификация на соматичната корелация (граждански специализиран център, ако е възможно);



- При възрастни пациенти, пациенти с бъбречни нарушения и тежки чернодробни увреждания, или при пациенти в тежко общо състояние (вж. точка 4.2) се препоръчва редуциране на дозата.

Педиатрична популация

Има недостатъчни данни относно безопасната и ефикасна употреба на Метазан при деца и юноши до 14 години. Има опит в лечението на юноши на и над 15 години.

Този лекарствен продукт съдържа **метиллов-пара-хидроксибензоат и пропилов-пара-хидроксибензоат**, които могат да предизвикат алергични реакции, включително от забавен тип.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Инхибитори на р-гликопротеин: метадон е субстрат на р-гликопротеин. Всички лекарствени продукти, които инхибират р-гликопротеин (напр. хинидин, верапамил, циклоспорин), могат да повишат серумните концентрации на метадон. Фармакодинамичният ефект на метадон може също да се усилва поради повишено преминаване през кръвно-мозъчната бариера.

Индуктори на CYP3A4-ензимната система: метадон е субстрат на CYP3A4 (вж. точка 5.2). Индуцирането на CYP3A4 води до повишаване на клирънса на метадон и намаляване на плазмените нива. Индукторите на този ензим (барбитурати, карбамазепин, фениотин, невирапин, рифампицин, ефавиренц, ампренавир, спиронолактон, дексаметазон, жълт кантарион) могат да индуцират чернодробния метаболизъм на метадон.

Напр. при пациенти, лекувани с метадон (35 - 100 mg дневно) средната максимална плазмена концентрация и AUC намаляват съответно с до 48 % и 57%, след три седмици лечение с ефавиренц 600 mg/дневно.

Последствията от ензимната индукция са по-ясно изразени, ако индукторът се прилага след започване на лечението с метадон. Съобщавано е за симптоми на отнемане в резултат на тези взаимодействия. Затова може да е необходимо повишаване на дозата на метадон. Ако лечението с индуктор на CYP3A4 се прекрати, дозата на метадон трябва да се редуцира.

Инхибитори на CYP3A4-ензимната система: метадон е субстрат на CYP3A4 (вж. точка 5.2). Инхибирането на CYP3A4 води до намаляване на клирънса на метадон. Едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4 (напр. канабиноиди, делавиридин, кларитромицин, телитромицин, еритромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, итраконазол, кетоназол, сок от грейпфрут, циметидин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон) може да доведе до повишени плазмени концентрации на метадон. В случай на едновременно лечение с флувоксамин е отчетено 40-100% нарастване на съотношението между серумните нива и дозата на метадон. Ако тези лекарствени продукти се предписват на пациенти, лекувани с метадон, трябва да се вземе предвид рискът от предозиране.

Лекарства, които повлияват киселинността на урината: метадон е слаба основа. Субстанциите, които подкиселяват урината (амониев хлорид и аскорбинова киселина), могат да повишат реналния клирънс на метадон. Препоръчва се пациентите, лекувани с метадон, да избягват продукти, съдържащи амониев хлорид.

Съпътстващо лечение на HIV инфекция: Някои протеазни инхибитори (ампренавир, нелфинавир, абакавир, лопинавир/ритонавир и ритонавир/саквинавир) понижават плазмените нива на метадон. AUC на метадон нараства два пъти, когато ритонавир се прилага самостоятелно. Плазмените нива на зидовудин (нуклеозиден аналог) се повишават при едновременна употреба с метадон, след перорално или интравенозно приложение на зидовудин. Този ефект е по-отчетлив след перорално, отколкото след интравенозно



приложение. Това може да се дължи на инхибирането на глюкуронидацията на зидовудин, придружено с намален клирънс на зидовудин. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за признаци на зидовудинова токсичност по време на лечението с метадон, с оглед редуциране на дозата на зидовудин, ако се налага. Едновременното приложение на зидовудин и метадон може да доведе до развитието на типични симптоми на отнемане (главоболие, мигалгия, умора и раздразнителност), дължащи се на взаимодействието между двете субстанции (зидовудин е CYP3A4 индуктор).

Диданозин и ставудин: метадон забавя абсорбцията повишава метаболизма на първото преминаване през черния дроб на ставудин и диданозин.

Метадон може да повиши двукратно серумните нива на дезипрамин.

Едновременното приложение на Метазан с метамизол, който е индуктор на лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на Метазан, с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол и Метазан; клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.

Едновременно лечение на хепатит С инфекция

В клинични изпитвания телупревил редуцира значимо максималната плазмена концентрация на метадон.

Канабидиол

Съпътстващото приложение на канабидиол може да доведе до повишени плазмени концентрации на метадон.

Фармакодинамични взаимодействия

Опиоидни антагонисти: налоксон и налтрексон неутрализират ефектите на метадон и индуцират синдром на отнемане. Бупренорфин също може да отключи симптоми на отнемане.

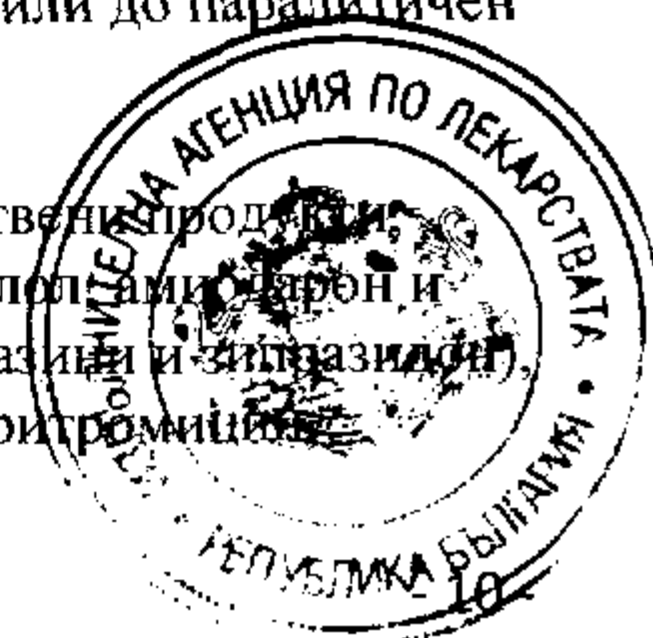
Анестетици, седативни/сънотворни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства (напр. други опиоиди, алкохол, барбитурати, хлорал хидрат и клонитазол, анксиолитици, антипсихотици, антихистамини от първо поколение и трициклически антидепресанти):

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства, повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния потискащ ЦНС ефект. Дозата и продължителността на едновременното лечение трябва да бъдат намалени (вж. точка 4.4). Антипсихотиците могат да усилят седативните и хипотензивни ефекти на метадон.

Съпътстващата употреба на опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) повишава риска от предозиране на опиоидите, потискане на дишането и смърт.

Потискане на перисталтиката: едновременната употреба на метадон и лекарствени продукти, потискащи перисталтиката (лоперамид и дифеноксилат), може да доведе до тежка констипация и усилване на депресивните ефекти върху ЦНС. Опиоидните аналгетици, в комбинация с антимускаринови холинолитици, могат да доведат до тежка констипация и или до паралитичен илеус, особено при продължителна употреба.

Удължаване на QT-интервала: метадон не трябва да се комбинира с лекарствени продукти, които могат да удължат QT-интервала, като: антиаритмични средства (соталол, амиодарон и флекаинид), антипсихотици (тиоридазин, халоперидол, сертиндол, фенотиазин и зипразидон), антидепресанти (пароксетин, сертралин) и антибиотици (еритромицин, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин).



Серотонергични лекарства: може да се развие серотонинов синдром при съпътстващо приложение на метадон с петидин, моноаминооксидазни (MAO) инхибитори и лекарства, повлияващи нивата на серотонин, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на норепинефрин (SNRI) и трициклически антидепресанти (TCAs). Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

MAO-инхибитори: едновременно прилагане с MAO-инхибитори може да доведе до усилване на потискането на ЦНС, хипотония и/или апнея.

Аналгетици: аналгетичният ефект на субституиращото лечение може да бъде недостатъчен при пациенти, лекувани с постоянна доза метадон, с физическа травма, постоперативна болка или друга форма на остра болка.

При тези пациенти са необходими анагетици, включително опиоидни, показани при други пациенти с подобна болка.

Пациентите на метадонова терапия, получаващи опиоиди за лечение на остра болка, може да имат нужда от по-високи и/или по-чести дози в сравнение с други пациенти, без толеранс, което се дължи на опиоидния толеранс, причинен от метадон.

Диагностични/лабораторни взаимодействия

Изследване на стомашното изпразване: опиоидите могат да забавят времето на изпразване на стомаха, което води до невалидни резултати от изследването.

Изобразяване на черния дроб, използвайки технеций Tc 99m-дизофенин: технеций Tc 99m-дизофенин може да не се излъчи към тънките черва, тъй като опиоидите могат да причинят констрикция на сфинктера на Oddi и повишаване на налягането в билиарния тракт. Това може да забави визуализирането и да наподобява обструкция на главните жлъчни пътища.

Ликворно налягане: налягането на цереброспиналната течност може да се повиши. Този ефект е вследствие на потискане на дишането, предизвикано от задържането на въглероден диоксид.

Нива на плазмените амилаза или липаза: нивата на плазмените амилаза или липаза могат да се повишат, тъй като опиоидите могат да предизвикат контракции на сфинктера на Oddi и повишаване на налягането в билиарния тракт. Тестовите за определяне на тези ензими могат да бъдат повлияни до 24 часа след прилагането на опиоиди.

Изследвания на урина: метадон може да повлияе уринните тестове и да предизвика положителен резултат в тестовите за допинг.

Тестове за бременност: метадон може да компрометира резултатите от уринните тестове за бременност.

Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Метадон преминава през плацентата.

Употребата на метадон по време на бременността трябва да бъде строго показана и съпътствана от подходящо проследяване, за предпочитане в специализиран медицински център. Продължителната употреба по време на бременността може да доведе до привикване или пристрастяване на плода, както и до проява на симптоми на отнемане, потискане на дишането и



поднормено тегло на новороденото. Проучвания при животни предоставят доказателства за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). С цел да се минимизира вредата върху плода, по време на бременността трябва да се осигури адекватна субституираща терапия и превенция на симптомите на отнемане. Може да се наложи повишаване на дозите поради ензимната индукция по време на бременност. Отчитайки запазването на доброто състояние на плода, може да е препоръчително дневната доза да се раздели, за да се избегнат високите плазмени концентрации и да се компенсира ускореното разграждане на метадон, предотвратявайки симптомите на отнемане.

Понижаването на дозата или лекарственото отнемане по време на бременността трябва винаги да се провежда при внимателно проследяване на майката и стриктно оценяване на съотношението риск-полза.

Лекарственото отнемане на новороденото трябва да се провежда в детско отделение за адекватни интензивни грижи, тъй като лечението с метадон може да доведе до привикване и пристрастяване на плода, както и до симптоми на отнемане на новороденото, които изискват лечение.

При приблизително 60-80% от новородените се изисква болнично лечение поради развитието на неонатален синдром на абстиненция. Адаптиране на дозата (по-специално, понижаване на дозата) може да е необходимо 1-2 седмици след раждането.

Кърмене

Метадон се отделя в кърмата в малки количества. Решението дали да се препоръча кърмене трябва да вземе, като се има предвид съвета на медицинския специалист и да се вземе под внимание дали жената е на установена поддържаща доза метадон и продължителна употреба на забранени вещества. Ако се обмисля кърмене, дозата метадон трябва да бъде възможно най-ниска. Предписващите лекари трябва да съветват кърмещите жени да наблюдават кърмачето за седация и затруднено дишане и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако това се случи. Въпреки че количеството метадон, което се екскретира в кърмата, не е достатъчно за пълното потискане на симптомите на отнемане при кърмачетата на естествено хранене, това може да намали тежестта на неонаталния абстинентен синдром. Ако е необходимо да се преустанови кърменето, това трябва да се извърши постепенно, тъй като рязкото отбиване може да засили симптомите на отнемане при кърмачето. При продължителни изпитвания метадон е прилаган в доза 25-110 mg по време на кърмене. Концентрациите на метадон в кърмата обикновено са ниски и се повишават в течение на първите 30 дни.

Фертилитет

Метадон не повлиява фертилитета при жени.

Проучвания при мъже по време на поддържаща метадонова терапия са показали, че метадон намалява плазмените нива на тестостерон и значимо намалява обема на еякулата и подвижността на сперматозоидите. Броят на сперматозоидите при мъже, лекувани с метадон, е било удвоено, в сравнение с контролите, но е намалено разреждането на семенната течност.

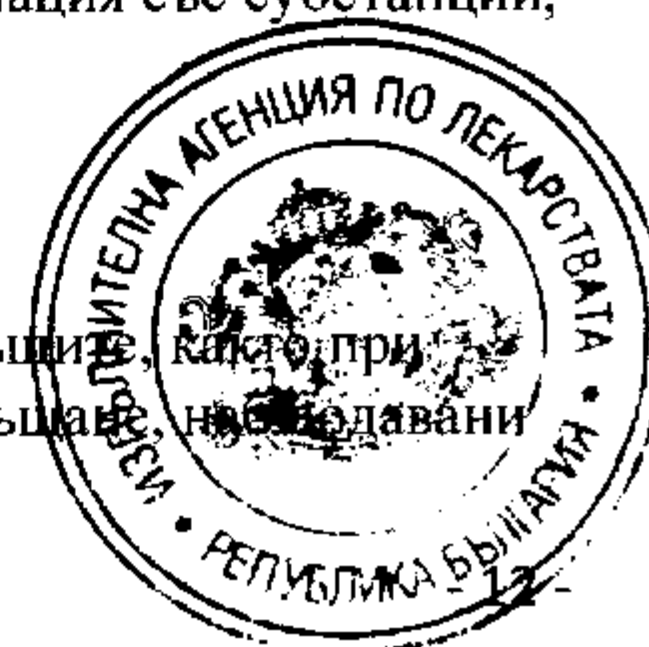
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като психомоторните и когнитивните функции не се нарушават по време на стабилната субституираща терапия, метадон обикновено не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини. Наблюдаващият лекар трябва да реши дали пациентът е в състояние да шофира или да управлява машини, отчитайки индивидуалната реакция и съответната дозировка.

Не се препоръчва активно шофиране в началото на лечението, по време на титриране на дозата, при поява на симптоми на отнемане или в случай на едновременна консумация със субстанции, нарушаващи когнитивната функция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при лечение с метадон по принцип са същите, както при други опиоидни агонисти. Най-честите нежелани ефекти са гадене и повръщане, наблюдавани



при около 20% от пациентите, провеждащи амбулаторно метадонно лечение, където контролът върху прилагането на метадон, е често незадоволителен.

Продължителната употреба на метадон може да доведе до морфино-подобна зависимост.

Симптомите на отнемане са подобни на тези, наблюдавани при морфина и хероина, но по-слаби и по-продължителни. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция на метадон е респираторната депресия, която може да се появи по време на стабилизационната фаза.

Наблюдавани са апнея, шок и сърдечен арест.

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и по системно-органи класове. Нежеланите реакции са наблюдавани по-често при пациенти без толеранс към опиоиди. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органи клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Обратима тромбоцитопения при зависими пациенти с хроничен хепатит
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Повишени нива на пролактина при продължителна употреба
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Задръжка на течности
	С неизвестна честота	Анорексия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипогликемия
Психични нарушения	Чести	Еуфория, халюцинации
	Нечести	Дисфория, възбуда, безсъние, дезориентация, намалено либидо
	С неизвестна честота	Зависимост
Нарушения на нервната система	Чести	Седация
	Нечести	Главоболие, синкоп
Нарушения на очите	Чести	Неясно виждане, миоза, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж
	С неизвестна честота	Загуба на слуха
Сърдечни нарушения	Редки	Брадикардия, палпитации, съобщавани са случаи на удължен QT-интервал и Torsade de pointes, особено при лечение с високи дози метадон
Съдови нарушения	Нечести	Зачервяване на лицето, хипотония
	Редки	Шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Белодробен оток, обостряне на астма, сухота в носа, респираторна депресия, особено при високи дози
	Редки	Респираторен арест
	С неизвестна честота	Синдром на централна сънна апнея



Стомашино-чревни нарушения	Много чести	Гадене, повръщане
	Чести	Обстипация
	Нечести	Ксеростомия, глосит
	Редки	Интестинален хипомотилитет (илеус)
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Дискинезия на жлъчните пътища
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Транзиторен обрив, изпотяване
	Нечести	Сърбеж, уртикария, други обриви и много рядко – кървяща уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Задръжка на урина, антидиуретичен ефект
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Намалена потентност, галакторея, дисменорея и аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Уморяемост, сънливост
	Нечести	Оток на долните крайници, астения, оток, хипотермия
Изследвания	Чести	Повишаване на телното

Забележка

При продължителна употреба на метадон, както е в случая с поддържащата терапия, нежеланите ефекти отслабват постепенно и прогресивно в течение на няколко седмици, но обстипацията и засиленото изпотяване остават постоянно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Инттоксикации при пациенти, които не са използвали опиати

Животозастрашаваща интоксикация може да се появи дори в концентрации, по-ниски от използваните при субституираща терапия, особено при индивиди без толеранс (напр. деца). При възрастни пациенти без толеранс интоксикация може да се прояви при дози, приблизително от 20 mg метадонов хидрохлорид.

Педиатрична популация

При деца до 5 години интоксикация може да се появи при дози, приблизително 1 mg при по-големите деца - при дози, приблизително 3 mg метадонов хидрохлорид.

Признаци и симптоми при прекомерна употреба на метадон

Взаимодействията между формирането и продължителността на опиоидния толеранс и метадоновия хидрохлорид могат да бъдат комплексни. Намаляване на дозата се препоръчва при



пациенти, при които се проявяват признаци и симптоми на прекомерна употреба на метадонов хидрохлорид: "чувство за свръхестественост", намалена способност за концентрация, сънливост и възможно усещане за замайване в изправено положение.

Симптоми на предозиране

Предозирането се характеризира с потискане на дишането (намаляват се честотата на дишане и/или дихателният обем, дишане Чейн-Стокс, цианоза), прекомерна сънливост, достигаща до ступор или кома, миоза, мускулно-скелетна релаксация, студена кожа, а понякога – брадикардия и хипотония. При тежките случаи на интоксикация, особено след интравенозно приложение, може да настъпят респираторен арест, циркулаторен колапс, сърдечен арест и смърт. Съобщава се за хипогликемия.

При предозиране на метадон е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.

Лечение на предозирането

Ако е необходимо, незабавно трябва да се проведат спешни мерки или интензивни грижи (интубация или вентилация). Специфичните опиоидни антагонисти (напр. налоксон) могат да се прилагат за лечение на симптомите на интоксикация. Различните опиоидни антагонисти се различават по дозата (да се съобразява с информацията на производителя!). Трябва да се отчита фактът, че потискащият дишането ефект на метадон може да е доста продължителен (36-48 часа), докато опиоидните антагонисти са субстанции с краткотрайно действие (от 1 до 3 часа). След отзвучаването на антагонистичния ефект може да са необходими допълнителни инжекции. Може да са необходими мерки за предотвратяване на загубата на телесна топлина и провеждане на обемозаместителна терапия.

При пациентите с физическа зависимост към опиоиди, прилагането на опиоидни антагонисти в обичайни дози причинява симптоми на остра форма на отнемане. Затова, използването на антагонисти при тези пациенти трябва да се избягва, ако е възможно. Специални грижи трябва да се положат, ако такова лечение е необходимо, с цел лечение на тежката респираторна депресия.

В случаите на интоксикация с перорален метадон, стомашна промивка може да се извърши само след лечение с антагонисти.

Протекцията на респираторния тракт чрез интубация е от изключителна важност в случай на стомашна промивка, както и преди прилагането на антагонисти (възможно е предизвикване на повръщане).

Метадон хидрохлорид не може да се диализира.

Симптоми на отнемане на метадон хидрохлорид

Симптомите на отнемане може да се проявят по време на 24-часовия дозов интервал, ако предписаната доза на метадонов хидрохлорид е прекалено ниска (назална конгестия, абдоминални симптоми, диария, мускулни болки, безпокойство). Наблюдаващите лекари трябва да са информирани, че дозата може да бъде променяна, ако пациентите съобщават за симптоми на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства, използвани при опиоидна зависимост, АТС код N07BC02.

Механизъм на действие

Метадон е силен опиоиден агонист с действия предимно върху μ -рецептора. Метадон проявява минимален афинитет към κ - и δ -опиоидните рецептори. Метадон е показал активност на NMDA-антагонист, но клиничното приложение все още не е известно.



Фармакодинамични ефекти

Чрез активирането на μ -опиоидните рецептори, метадон инхибира синаптичната трансмисия в ЦНС, както и в миентералния плексус.

Фармакологичните действия на метадон са подобни на тези на морфина. В резултат на тези действия се проявяват аналгезия, респираторна депресия, потискане на кашлицата, гадене и повръщане, обстипация, задръжка на урина (дължи се на намаляване на гладкомускулния мотилитет при повишен тонус) и свиване на зеницата (миоза). Физическа зависимост и симптоми на отнемане се развиват по-бавно, отколкото към морфин или хероин. Метадон може да потисне развитието на симптоми на отнемане, проявяващи се след прекъсване на употребата на други силни опиоиди. Може да се развие толеранс по отношение на ефектите на метадон, с изключение на обстипацията и миозата.

Ефектът започва 30-60 минути след пероралното или 10-20 минути след парентералното приложение.

Независимо от бързото начало на действие след парентерално приложение, ефектите продължават по-дълго време след перорално приложение, персистирайки 6-8 часа. Този ефект може да се удължи до 22-48 часа при пациенти с психическа зависимост и при пациенти, получаващи повторно метадонов хидрохлорид. Потискащите дишането ефекти могат да продължат 36-48 часа след появата на предозиране.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метадон принадлежи към групата на мастно-разтворимите опиоиди и се абсорбира добре от гастро-интестиналния тракт. Той обаче претърпява метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Бионаличността му е над 80%.

Разпределение

Метадон се свързва с албумина и други плазмени и тъканни протеини (вероятно липопротеини). Концентрациите му в белите дробове, черния дроб и бъбреците са много по-високи, отколкото в кръвта. Фармакокинетичните особености на метадон са доста необичайни, тъй като той се свързва в много висока степен с плазмените протеини и бавно преминава между тъканите и плазмата. Метадон се екскретира в потта и е открит в слюнката, кърмата и пъпната връв.

Биотрансформация

Метадон се метаболизира главно в черния дроб, където е подложен на N-деметиране. Установени са 32 метаболита, но само 2% от използваната доза съответства на двата фармакологично активни метаболита.

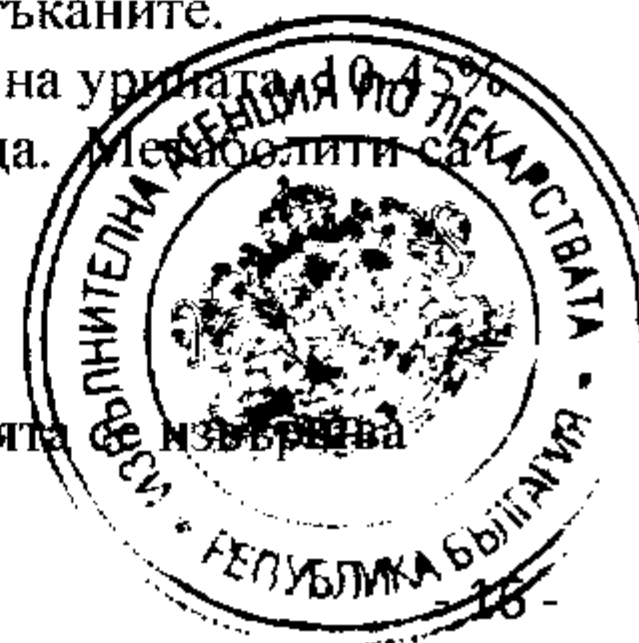
Проучванията показват, че необходимото време за достигане на равновесна плазмена концентрация варира значително – от 1 ден до няколко седмици. В процеса на лечението клирънсът на метадон се повишава, което се дължи на авто-индукцията на CYP3A4-метаболизма.

Елиминиране

Метадон хидрохлорид и неговите метаболити се екскретират през бъбреците и жлъчните пътища. Средният плазмен полуживот е 25 часа (13-47 часа), но с много висока интериндивидуална вариабилност. Реналната екскреция е главният механизъм на елиминиране при високи дози. След прилагане на повече от 160 mg, приблизително 60% от непроменения метадонов хидрохлорид се реабсорбира. Кумулативните ефекти, както и удълженото елиминиране, се обясняват с високия афинитет на метадон за свързване с тъканите. Бъбречната екскреция зависи силно от рН и се усилюва с намаляване на рН на урината. 0,45% от общото метаболизирано количество се екскретират чрез жлъчните пътища. Метаболити са открити и в потта.

Метадонов хидрохлорид не може да се диализира.

Не съществува риск от акумулиране в случай на ануреза, тъй като екскрецията се извършва предимно чрез фецеса.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

Плъхове са третирани с перорален метадонов хидрохлорид за период от 80 седмици, с допълнително повишаване на дозата до 5, 10 или 15 mg/kg телесно тегло дневно. Лечението с метадонов хидрохлорид е довело до повишаване на N-деметилазната активност. Смята се, че този ефект е адаптивен механизъм на хепатоцитите към метаболизма на метадоновия хидрохлорид.

Поява на остра токсичност е била открита при здрави маймуни (6 животни и 6 контроли), получаващи умерена, дефинирана доза метадон. След продължително лечение от 13-28 седмици, при 4 от 6-те маймуни се е появила остра и потенциално фатална токсична реакция към първоначално добре понасяна поддържаща доза (15 mg/kg/дневно) метадонов хидрохлорид. Тази реакция е протекла с изразена ментална и респираторна депресия. При хора не са наблюдавани подобни реакции на внезапна смърт по време на продължително лечение с метадонов хидрохлорид.

Прецизната патогенеза на хроничните чернодробни нарушения, наблюдавани по време на продължителна поддържаща терапия, остава неизяснена. Точният анализ се затруднява от факта, че повечето пациенти злоупотребяват с повече от една субстанция. Независимо от хепатотоксичния потенциал на метадон, трябва да се отчитат и редица фактори, отговорни за чернодробното увреждане: хепатит В- и С-инфекции, както и едновременна злоупотреба с алкохол и много други субстанции. Изследванията с култивирани човешки хепатоцити са показали, че алкохолът може директно да потенцира хероиновата и метадонова хепатотоксичност.

Мутагенен и туморогенен потенциал

In vitro и *in vivo* проучванията предоставят противоречиви резултати по отношение на генотоксичността на метадон. Има данни за наличие на слаб кластогенен потенциал, но от тях не може да се направи оценка на риска при клиничното приложение.

Продължителните изследвания при плъхове и мишки не могат да предоставят доказателство за карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Прилагането при плъхове на метадон 20 mg/kg/дневно за 5 дни е довело до намаляване на теглото на простатата, семенните мехурчета и тестисите. При потомството на мъжки плъхове, лекувани с метадон (до 38 mg/kg/дневно), е установена повишена неонатална смъртност до 74%.

При малките на пристрастени към метадон женски плъхове са установени забавен постнатален растеж на мозъка, намаляване на теглото и повишена неонатална смъртност.

При мъжкото поколение на плъхове, получаващи перорално метадоново лечение от 14-ия до 19-ия ден на бременността, е установено сигнификантно понижаване на нивата на тестостерон в кръвта (възможен е антагонизъм с налаксон).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Метил парахидроксибензоат (E218)
Пропил парахидроксибензоат
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости



Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, изброени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години

След първото отваряне на бутилката, концентратът, включително приспособлението за обиране на концентрата от външната страна на пипетата и приложената пипета, има срок на годност **6 месеца**. [100 ml, 150 ml, 300 ml и 500 ml]

След първото отваряне на бутилката, концентратът има срок на годност **6 месеца**. [1000 ml]

Разтворите, приготвени с консервирани или вискозни разтворители (в свободно избрани съотношения) или с пречистена вода (в съотношение до 1:3; една част концентрат плюс 2 части пречистена вода) имат срок на годност **3 месеца**, при съхранение под 25° C.

Разтворите с разтворител вода или плодови сокове имат срок на годност **24 часа**, при съхранение под 25° C.

Приготвените разтвори трябва да се съхраняват в тъмнокафяви стъклени бутилки или на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първото отваряне или разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба.

Тъмнокафяви стъклени бутилки (тип III), с бяла, защитена от отваряне капачка (полипропилен и полиетилен), градуирана пипета (полиетилен и полистирен) и приспособление за обиране на разтвора от защитената от отваряне капачка (полиетилен) [100 ml, 150 ml, 300 ml and 500 ml] или градуирана мерителна чаша (полипропилен) [1000 ml]. Градуираната пипета има 0,25 ml маркирана скала (съответстваща на 2,5 mg метадонов хидрохлорид). Градуираната мерителна чаша има 0,5 ml маркирана скала (съответстваща на 5,0 mg метадонов хидрохлорид). Метазан 10 mg/ml, концентрат за перорален разтвор е наличен в опаковки от 100 ml, 150 ml, 300 ml, 500 ml и 1000 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Метазан 10 mg/ml, перорален разтвор

В домашни условия, лекарственият продукт трябва да бъде разтворен с консервирани или вискозни разтворители в свободно избрани съотношения или с пречистена вода в съотношение до 1:3 (1 част перорален разтвор и до 2 части пречистена вода).

За непосредствена употреба, лекарственият продукт може да се разтвори с вода или плодови сокове (напр. ябълков или портокалов сок, с изключение на сок от грейпфрут – вж. точка 4.5) в свободно избрани съотношения.

Плътността на Метазан 10 mg/ml, перорален разтвор е 1,00 g/ml при 20° C.

За да се избегне объркване, разтворителите и концентрациите на разтворите в използваните включително датата на приготвяне на разтвора, трябва да са изписани върху използваните бутилки.

Неизползваната част от лекарствения продукт или отпадъчните материали трябва да извърлят в съответствие с националните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160328

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.11.2016

Дата на последно подновяване: 30.11.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април/2023

