

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метадон Софарма 10 mg/ml перорален разтвор
Methadone Sopharma 10 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 ml перорален разтвор се съдържат 10 mg от активното вещество метадонов хидрохлорид (*methadone hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие: сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Бистър, прозрачен разтвор, практически свободен от видими частици, почти безцветен, с много лек жълтеникав оттенък и слаб специфичен аромат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на опиоидна зависимост:

- при детоксикиращи процедури като супресор на абстинентния синдром за облекчаване на страничните физиологични и психологични последствия при преодоляване на наркотичната зависимост;
- като поддържаща терапия в програмите за преодоляване на хероинови и други (морфинови) зависимости и за предотвратяване на повторната употреба на други опиатни медикаменти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата метадон, прилагана за детоксикация или поддържащо лечение, се съобразява така, че да овладява абстинентната симптоматика, без да предизвиква потискане на дишането или прекомерно седиране. Въпреки, че при детоксикиращото лечение метадонът се прилага в намаляващи дози, а поддържащото лечение се изразява в прилагане на относително постоянни заместващи дози за продължителен период, крайната цел и в двата случая е преустановяване на приема. Поддържащите програми трябва да включват пълния набор от медицински и рехабилитационни мероприятия като допълнение към метадоновия прием.

Детоксикиращи процедури

Детоксикиращото лечение може да започне, когато са налице изразени абстинентни симптоми. При прекратяване на употребата на опиати или във фазата на детоксикация метадон се назначава първоначално в дози, достатъчни да потиснат абстинентните симптоми.

Стабилизиране (отсъствие на изразени абстинентни симптоми) се постига с дневна доза от 40 до 60 mg, но понякога са необходими и по-високи дози. След стабилизиране на състоянието, в продължение на няколко дни, дозата се намалява постепенно всеки ден или на двудневни интервали, докато се постигне пълно изчистване на организма от опиати. При хоспитализирани пациенти дозата може да се намалява с по 20% дневно, но при амбулаторни пациенти се налага по-плавно ѝ редуциране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120500
Разрешение №	62597 / 31-05-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Поддържащи програми

Дозата е индивидуална, в зависимост от отговора на пациента, поради специфичния фармакокинетичен профил на метадон.

Обикновено за начало на поддържащо лечение на силно зависими пациенти се назначава първоначална доза от 30 mg метадон, последвани при необходимост от още 10 mg в следващите 3-8 часа. Общата доза за първия ден не бива да надвишава 40 mg, освен в случаите, когато е документирано, че такава доза не потиска абстинентната симптоматика при конкретния пациент. Ако пациентът не е приемал опиатни агонисти в близките дни или ако не е силно зависим, може да се назначи половината от гореспоменатата доза. Обичайният индукционен процес е обобщен в следната таблица:

Ден	Време (h)	Доза (mg)	Коментар
1	0	20-30	Препоръчителна начална доза.
1	3+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром.
1	6+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром.
2	0	5, 10 или 20 над предходната дневна доза обща	Коригиране на дозата (намаление или увеличаване) въз основа на индивидуалния отговор спрямо общата доза за предходния ден.
2	3+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром.
3	0	5, 10 или 20 над предходната дневна доза обща	Коригиране на дозата (намаление или увеличаване) въз основа на индивидуалния отговор спрямо общата доза за предходния ден.
4-10	0	5, 10 или 20 над предходната дневна доза обща	Може да се назначава всеки ден при ежедневна преценка на стабилизирането и необходимите корекции на дозата до достигане на предварително определена максимална доза.

След препоръчителен период на стабилизиране от четири седмици започва титриране на дозата до достигане на състояние, при което пациентът не се нуждае от прием на наркотици и изчезват клиничните признаци на психомоторни функционални ефекти или симптоми на абстиненция.

Стабилизиране на поддържащата терапия се постига обикновено при 60-120 mg дневно, но понякога се налагат и по-високи дози. Поддържащите дози се оценяват периодично и се понижават, когато е необходимо. Дозата се определя от клиничната преценка и въз основа на резултатите при мониториране на серумните нива. Препоръчваната равновесна плазмена концентрация (*steady state*) на 24-ти час е 600-1200 pmol/l (200-400 ng/ml).

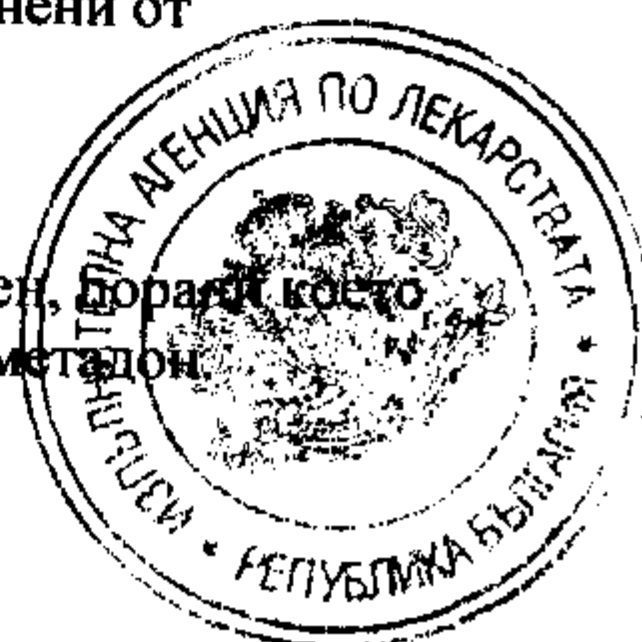
При повишаване на дозата пациентите трябва да се наблюдават за поява на нежелани реакции. Повишени плазмени нива се достигат до два часа, поради което е важно пациентите да се наблюдават за признаци на предозиране или други сериозни нежелани реакции.

Някои пациенти развиват авто-индукция, което означава, че метадон се метаболизира по-бързо. В тези случаи дозата трябва да се увеличи, за да се поддържа оптимален ефект.

Ако лечението с метадон се прекратява и се планира преминаване на лечение с бупренорфин сублингвално (особено в комбинация с налоксон), дозата на метадон трябва първоначално да се намали до 30 mg/дневно, за да се избегнат симптомите на отнемане, причинени от комбинацията бупренорфин/налоксон.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с чернодробни нарушения метаболизмът на метадон е забавен, поради което може да се наложи редуциране на обичайно препоръчваната начална доза метадон.



Пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти с бъбречни нарушения интервалът между приемите трябва да бъде удължен минимум до 32 часа, ако гломерулната филтрация е 10-50 ml/min, и минимум до 36 часа при гломерулна филтрация под 10 ml/min. Ако лечението трябва да се прекрати, това трябва да става с постепенно намаляване на дозата.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст или тежко болни пациенти повторните дози трябва да се прилагат с повишено внимание.

Педиатрична популация

Метадон не се препоръчва при деца.

Начин на приложение

Метадон перорален разтвор се приема само през устата. Не се прилага парентерално.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Обструктивни белодробни заболявания, респираторна депресия, астматичен пристъп.
- Черепно-мозъчна травма или повишено вътречерепно налягане.
- Едновременно приложение с МАО-инхибитори или по-малко от 2 седмици след преустановяване на приема им (вж. точка 4.5).
- Едновременно приложение на други потискащи централната нервна система лекарства.
- Остър алкохолизъм.
- Удължен QT-интервал, включително вроден синдром на удължен QT-интервал (вж. точка 4.4).
- Едновременно приложение на налтрексон.
- Деца и юноши под 18-годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Метадон е опиоиден анагетик и сам по себе си води до силно пристрастяване. Има дълъг полуживот и затова може да кумулира. Единична доза за облекчаване на симптомите, приемана многократно ежедневно, води до кумулиране и възможна 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 Метадон Софарма може да доведе до предозиране и/или смърт.

Рискът от развитие на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD), 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.

Симптомите и признаците на токсичност на метадон при предозиране са подобни на тези на морфин, въпреки че се смята, че метадон притежава по-силен ефект по отношение потискане на дишането и по-слаб седативен ефект в сравнение със съответните дози морфин. Токсичните дози са силно вариабилни и редовната употреба води до привикване. Белодробният оток често е в резултат на предозиране, докато хистамин-освобождаващото свойство на метадон може да обясни някои от случаите на уртикария и сърбеж при употребата на метадон.

Метадон трябва да се прилага с повишено внимание и в намалени начални дози при пациенти с хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, чернодробни или бъбречни нарушения, хипертрофия на простатата, стриктура на уретрата, хипотония, припадъци, шок, възпалителни или обструктивни чревни заболявания, myasthenia gravis.

Метадон може да предизвика чернодробна енцефалопатия при пациенти с тежки чернодробни нарушения.

Метадон може да доведе до повишение на вътречерепното налягане.

Метадон трябва да се назначава внимателно и в намалени дози при възрастни и болни пациенти.

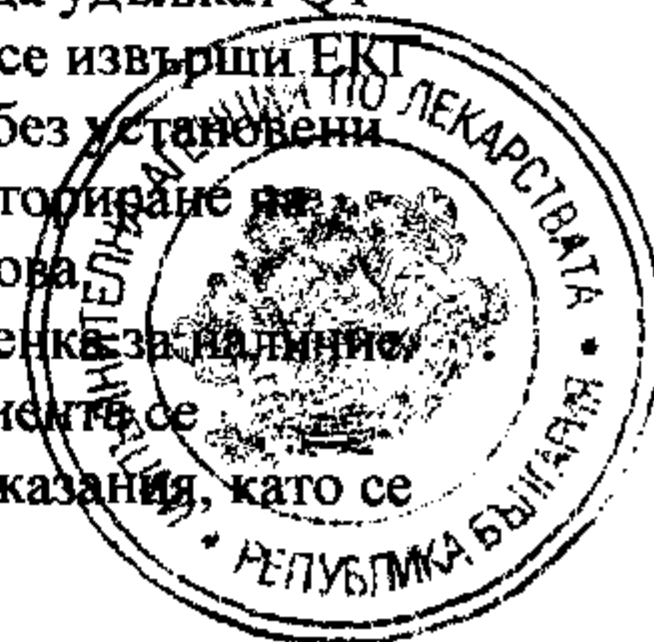
Метадон притежава мембрано-стабилизираща активност и може да блокира нервното провеждане.

Употребата на метадон не се препоръчва за акушерски цели, тъй като по време на раждане продължителният ефект увеличава риска от респираторна депресия на новороденото. Метадон не се препоръчва при деца под 16-годишна възраст (вж. точка 4.2). Бебетата, родени от майки, получаващи метадон, могат да развият симптоми на отнемане.

Метадон може да предизвика констипация, която е особено опасна при пациенти с тежки чернодробни нарушения. Мерките за избягване на констипацията трябва да се започнат рано в хода на лечението.

По време на лечението с метадон са съобщени случаи на удължаване на QT-интервала и на torsade de pointes, особено при дози над 300 мг. Метадон трябва да се прилага внимателно при пациентите с повишен риск от удължаване на QT, напр. в случай на:

- Анамнеза за смущения в сърдечната проводимост, напреднало сърдечно заболяване или исхемична болест на сърцето, анамнеза за удължаване на QT-интервала, чернодробно заболяване, фамилна анамнеза за внезапна смърт в млада възраст, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия), съпътстващо лечение с лекарства, които удължават QT-интервала, едновременно лечение с лекарства, които могат да предизвикат електролитен дисбаланс, съпътстващо лечение с инхибитори на цитохром P450 3A4 (вж. точка 4.5).
- При пациенти с установени рискови фактори за удължаване на QT-интервала или в случаите на съпътстващо лечение с лекарства, които имат потенциал да удължат QT-интервала, се препоръчва преди започване на лечението с метадон да се извърши ЕКГ и повторен ЕКГ контрол при стабилизиране на дозата. При пациенти без установени рискови фактори за удължаване на QT-интервала се препоръчва мониториране на ЕКГ преди титриране на дозата над 300 mg дневно и седем дни след това.
- При персистиране на стойностите на QT-интервала над 500 msec и оценка за наличие на сериозен риск за развиване на аритмия и torsades de pointes, на пациента се препоръчва прекратяване на метадоновото лечение по медицински показания, като се



насочва към специалист кардиолог за поемане на случая и системно проследяване на състоянието.

Изследването на урината и на чернодробните функции за наличие на наркотици преди влизане в поддържаща програма с метадон, както и назначаването на по-ниски начални дози метадон намаляват риска от предозиране.

Внезапното прекратяване на лечението може да доведе до симптоми на отнемане, които, въпреки че са подобни на тези с морфин, са по-малко интензивни, но по-продължителни. Прекратяването на лечението трябва да става постепенно.

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.

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.

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).

Лекарственият продукт съдържа помощното вещество сорбитол. Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да приемат това лекарство.

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), биха могли да повишат серумните концентрации на метадон. Фармакодинамичният ефект на метадон също може да се повиши поради повишено преминаване през кръвно-мозъчната бариера.
- Метадон е субстрат на CYP3A4 (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с лекарства, които индуцират цитохром P4503A4-медириания метаболизъм на метадон (барбитурати, карбамазепин, фенитоин, невирапин, рифампицин, ефавиренц, ампренавир, спиронолактон, дексаметазон, жълт кантарион), може да доведе до намален ефект.
- Едновременното приложение с лекарства, които инхибират цитохром P4503A4-медириания метаболизъм на метадон (напр. канабиноиди, кларитромицин, делавирдин, еритромицин, флуконазол, сок от грейпфрут, итраконазол, кетоназол, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон и телитромицин) може да доведе до повишени плазмени концентрации на метадон (риск от токсичност).
- Лекарства, които подкиселяват или алкализират урината, могат да окажат ефект върху елиминирането на метадон, тъй като клирънсът се повишава при кисело рН (риск от абстинентна симптоматика) и се понижава при алкално рН (риск от токсичност).
- Съпътстващо лечение на HIV инфекция: Някои протеазни инхибитори (ампренавир, нелфинавир, ритонавир) понижават плазмените нива на метадон чрез повишаване на чернодробния му метаболизъм. Метадон повишава плазмената концентрация на зидовудин при едновременна употреба, което води до повишен риск от проява на токсичните ефекти на зидовудин. Поради взаимното повлияване на зидовудин и метадон (зидовудин е индуктор на CYP3A4) при едновременна употреба, могат да се развият типични симптоми на опиоидна абстиненция (главоболие, миалгия, умора и раздразнителност).
- Канабидиол: Съпътстващото приложение на канабидиол може да доведе до повишени плазмени концентрации на метадон.



Фармакодинамични взаимодействия

- Опиоидни антагонисти: налоксон и налтрексон антагонизират ефектите на метадон и могат да предизвикат абстиненция.
- ЦНС депресанти: лекарствените продукти, оказващи седативен ефект върху централната нервна система, могат да доведат до потискане на дишането, хипотония, силна седация или кома, което може да наложи понижаване на дозата на единия или на двата лекарствени продукта.
- Едновременната употреба на метадон и лекарствени продукти, които потискат перисталтиката (лоперамид и дифеноксилат), може да доведе до тежка констипация и усилване на депресивните ефекти върху ЦНС. Опиоидните аналгетици, в комбинация с антиму斯卡ринови холинолитици, могат да доведат до тежка констипация или до паралитичен илеус, особено при продължителна употреба.
- Метадон не трябва да се комбинира с лекарствени продукти, които могат да удължат QT-интервала като: антиаритмици (соталол, амиодарон и флекаинид), антипсихотици (тиоридазин, халоперидол, сертиндол и фенотиазините), антидепресанти (пароксетин, сертралин) или антибиотици (еритромицин, кларитромицин).
- 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.
- Съпътстващата употреба на опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) повишава риска от предозиране на опиоидите, потискане на дишането и смърт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ограничените данни за употребата на метадон при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. Абстинентни симптоми/потискане на дишането може да се развият при новородени от майки на терапия с метадон по време на бременността. Данните от проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). След 20-та седмица от бременността се препоръчва прилагането на поддържаща терапия с метадон. Да се избягват процедурите на детоксикация при жени в този период на бременността. Употребата на перорален разтвор на метадон непосредствено преди и по време на раждане не се препоръчва поради риска от потискане на дишането на плода.

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.

Метадон се екскретира в майчиното мляко и средното отношение мляко/плазма е 0.8. Кърменето може да се извършва при дози до 20 mg дневно. Когато дозата е по-голяма, трябва да се прецени ползата от кърменето спрямо възможните нежелани ефекти върху бебето.

Фертилитет

Метадон не повлиява фертилитета при жени.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метадон Софарма повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, както по време на приема му, така и след това, тъй като може да предизвика сънливост и намалена бдителност. Времето, след което тези дейности могат да бъдат безопасно възобновени, трябва да бъде определено от лекар и зависи изключително от отделния пациент.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти при лечение с метадон са същите, както при други опиоидни агонисти. Най-честите нежелани ефекти са гадене и повръщане, наблюдавани в около 20% от пациентите на амбулаторно метадоново лечение, където медицинският контрол често е незадоволителен. Най-сериозната нежелана реакция е респираторната депресия, която може да се появи по време на стабилизационната фаза. Наблюдавани са апнея, шок и сърдечен арест.

Нежеланите реакции са изброени по-долу и по системо-органи класове и по честота. Нежеланите реакции се наблюдават по-често при пациенти без опиатен толеранс. 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).

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: обратима тромбоцитопения при зависими пациенти с хроничен хепатит.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: задръжка на течности;

Нечести: анорексия;

С неизвестна честота: 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.

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: световъртеж.

Сърдечни нарушения

Редки: брадикардия, палпитации; съобщавани са случаи на удължен QT-интервал и "torsade de pointes" при лечение с метадон, особено при дози над 300 мг дневно.

Съдови нарушения

Нечести: зачервяване на лицето, хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: белодробен едем, респираторна депресия.

С неизвестна честота: синдром на централна сънна апнея.



Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане;

Чести: обстипация;

Нечести: ксеростомия, глосит, сухота в устата.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: дискинезия на жлъчните пътища.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: преходен обрив, потене;

Нечести: сърбеж, уртикария, други обриви и в изключително редки случаи - кървяща уртикария.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задръжка на урина и антидиуретичен ефект.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: намалена потентност и аменорея.

Изследвания

Чести: повишаване на теллото.

Нежеланите ефекти намаляват последователно и прогресивно за период от няколко седмици при продължителна употреба на метадон като поддържащо лечение, но обстипацията и изпотяването често остават.

Продължителната употреба на метадон може да доведе до морфиноподобна зависимост.

Абстинентните синдроми са сходни с тези, наблюдавани при морфин и хероин, обаче са с по-слаб интензитет, но с по-голяма продължителност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8; 1303 София; тел.: +359 2 890 34 17; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите и признаците на предозиране и токсичност на метадон са подобни на тези на морфин, въпреки че потискането на дишането може да бъде по-дълбоко и продължително от това при еднакви дози морфин.

Симптоми

Случаите на предозиране с метадон се характеризират с потискане на дишането, задълбочаваща се сънливост, която прогресира до ступор или кома, силно изразена миоза, мускулно-скелетна слабост, студена и влажна кожа, а понякога брадикардия и хипотония. Съобщава се за хипогликемия. При тежките случаи на предозиране, особено при интравенозно приложение, може да настъпи апнея, сърдечно-съдова недостатъчност, сърдечен арест и смърт.

При предозиране на метадон е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.

Лечение

Лечението е симптоматично и употребата на опиоидни антагонисти като налоксон, малорфан или левалорфан трябва да се ограничи само за тези пациенти, които имат признаци на дихателна или сърдечно-съдова депресия.

Налоксон е предпочитан антагонист поради това, че при него има по-малка вероятност от задълбочаване на дихателната депресия. Използването на опиоидни антагонисти може да се наложи да продължи до 48 часа поради продължителността на действие на метадон, поради



което е задължително мониторирането на дихателната и сърдечно-съдова функция. Използването на хемодиализа, ЦНС стимулатори и стимулатори на дихателната система е противопоказано. Подкиселяването на урината увеличава бъбречния клирънс на метадон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Метадон е опиоиден аналгетик, както морфина и като него е с голям потенциал за привикване. В сравнение с морфин притежава по-слаб седативен ефект. Повлиява дейността на ЦНС и гладката мускулатура. Това действие е обусловено от наличието на структурно и стерично специфични опиатни рецепторни места в мозъка, гръбначния стълб и нервната система.

Фармакодинамични ефекти

Метадон е опиоиден агонист с действия основно върху μ -рецепторите. Аналгетичният ефект на рацемичната смес се дължи почти изцяло на L-изомера, който е поне 10 пъти по-мошен аналгетик от D-изомера. D-изомерът е със слаба активност на потискане на дишането, обаче има противокашличен ефект. Метадон оказва и известно агонистично действие на κ и σ -опиатните рецептори.

Клинична ефикасност и безопасност

В резултат на тези действия на метадон настъпват аналгезия, потискане на дишането, потискане на кашлицата, гадене, повръщане (чрез ефект върху хеморецепторната тригерна зона) и запек. Въздействие върху ядрото на автономния нерв и може би на опиоидните рецептори в мускулите на зеницата е причина за миозата.

Както много основни лекарства метадон навлиза в мастоцитите и освобождава хистамин по не-имунологичен механизъм. Той предизвиква синдром на зависимост от морфинов тип.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метадон се резорбира бързо след перорален прием и претърпява метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 до 5 часа. Бионаличността му е над 80%. Равновесно състояние се достига в рамките на 5-7 дни.

Разпределение

Разпределя се в значителна степен в тъканите, като концентрацията в черния дроб, белите дробове и бъбреците е по-висока, отколкото в кръвта. Обем на разпределение: 5 l/kg. Свързва се с плазмените протеини до 90%, но с големи разлики между отделните индивиди. Премахва през плацентарната бариера и също се разпределя в кърмата.

Биотрансформация

Метаболизира се чрез N-деметиране до неактивни метаболити посредством няколко изоензима на чернодробната цитохром P-450 система, като най-важен е CYP3A4. Основен метаболит е 2-етилидин-1,5-диметил-3,3-дифенилпиридин (EDDP).

Елиминиране

Метадон се екскретира чрез гломерулна филтрация и се подлага на бъбречна реабсорбция. Реабсорбцията на метадон намалява при ниско рН на урината, т.е. колкото по-ниско е рН на урината, толкова клирънсът е по-висок. Екскрецията чрез урината на метадон и неговите крайни метаболити е дозозависима и е основен път за екскреция само при дози над 55 mg дневно. Метадоновите метаболити се екскретират и чрез фецеса. Малка част от метадон се



екскретира непроменен с урината. Времето за полуживот варира значително (между 15 и 60 часа, средно 25 часа).

Фармакокинетика при специални популации

Няма съществени разлики във фармакокинетиката между мъже и жени. Клирънсът на метадон се понижава частично само при по-възрастни пациенти (> 65 години).

Поради удължено време на експозиция се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Метадон във високи дози предизвиква дефекти в плода на мармоти, хамстери и мишки, като в повечето случаи се съобщава за екзенцефалия и дефекти на централната нервна система. Съобщава се за *spina bifida* в шийната област при мишки. При птичи ембриони е установено незатваряне на невралната тръба на плода. Метадон не показва тератогенен ефект при плъхове и зайци. При плъхове е установено намаляване на броя на новородените, както и повишена смъртност, забавен растеж, неврологични поведенчески ефекти и намалено тегло на мозъка. При мишки са установени намалена осификация на пръстите, стернума и черепа, както и намален брой фетуси. Не са провеждани проучвания за карциногенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол, течен (некристализиращ) 70%

Глицерол

Натриев бензоат

Лимонена киселина монохидрат

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

За ПЕТ бутилка

2 години

Срок на годност след отваряне на ПЕТ бутилката – 1 месец.

За стъклена бутилка

4 години

Срок на годност след отваряне на стъклената бутилка – 12 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

За ПЕТ бутилка

В оригиналната опаковка, при температура под 25°C.

За стъклена бутилка

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба



Първична опаковка: 100 ml перорален разтвор в тъмнокафява стъклена или ПЕТ бутилка с полиетиленова капачка.

Вторична опаковка: 1 бутилка в картонена кутия, заедно с градуирана дозираща спринцовка и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

Ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20120500

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

9.10.2012/09.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2023

