

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

METADON ALKALOID®/МЕТАДОН АЛКАЛОИД®

10 mg/ml перорални капки, раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор (30 капки) содржи 10 mg метадон хидрохлорид.

Помошни супстанции со потврдено дејство:

1 ml раствор содржи: 300 mg сорбитол, течен некрystalизиращки (E420) (еквивалентен на 210 mg сорбитол) и 0,5 mg натриум бензоат (E211).

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Перорални капки, раствор

Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

- Во процедурите за детоксикација, како потиснувач на апстиненцијалниот синдром од наркотици, за да ги олесни несаканите физиолошки или психолошки последици од прекинот на злоупотреба на опиоиди.
- Во програмите со терапија на одржување за да се одвратат зависниците од хероин (или од други супстанции од морфински тип) од злоупотребата на опиоиди.
- Умерена или силна акутна или хронична болка: состојби на интензивна болка; гастроинтестинални, бубрежни или билијарни колики; миокарден инфаркт; постоперативна, постпроцедурална и посттрауматска болка; состојби на интензивна болка поради некоја болест (при малигни тумори).
- Како антитусик, при присуство на силна болка, кога кашлицата не може да се смири на друг начин.



Handwritten signature or mark.

4.2 Дозирање и начин на примена

За перорална употреба.

Дозирање кај возрасни

Детоксикација

Терапијата со детоксикација се започнува кога ќе се појават вистински симптоми на апстиненција од опијатни агонисти. За лекување на опиоидната апстиненција, односно за детоксикација, во почетокот метадонот се дава во дози коишто се доволно големи за да ги потиснат апстиненцијалните симптоми. Стабилизација (отсуство на вистински симптоми на апстиненција) најчесто се постигнува со дневни дози од 40 до 60 mg, но понекогаш се потребни и поголеми дози. Откако пациентот е стабилизан, во текот на неколку денови, дозата метадон може постепено да се намалува, секојдневно или на секои 2 дена, сè до потполн прекин на употребата на лекот. На хоспитализираните пациенти дозата може да им се намалува за 20 % дневно, но за амбулантските пациенти би можело да биде потребно и побавно намалување.

Терапија на одржување

Дозирањето мора да биде индивидуализирано, според потребите на секој пациент посебно, заради специфичниот фармакокинетски профил на метадонот. При започнувањето со терапијата на одржување, на тешките зависници од некој опијатен агонист обично им се дава 30 mg метадон како прва доза и уште 10 mg по 3 – 8 часа, доколку е потребно. Вкупната доза во текот на првиот ден не треба да надмине 40 mg, освен доколку е потврдено дека таа вкупна доза не ги потиснува апстиненцијалните симптоми. Пациентите кои не земале опијатни агонисти неколку денови пред започнувањето со терапијата на одржување, или доколку се работи за лесни зависници, треба да добијат половина од горенаведената доза.

На следната табела е претставен еден вообичаен процес на индукција:

Ден	Време (h)	Доза (mg)	Коментар
1	0	20 – 30	Вообичаена почетна доза
1	3+	5 – 10	Објективно и субјективно сè уште е присутен апстиненцијалниот синдром
1	6+	5 – 10	Објективно и субјективно сè уште е присутен апстиненцијалниот синдром
2	0	5, 10 или 20 повеќе од вкупната доза од претходниот ден	Стапката на приспособување на дозата се зголемува или се намалува врз основа на одговорот на пациентот на вкупната доза од претходниот ден
2	3+	5 – 10	Објективно и субјективно сè уште е присутен апстиненцијалниот синдром
3	0	5, 10 или 20 повеќе од вкупната доза од претходниот ден	Стапката на приспособување на дозата се зголемува или се намалува врз основа на одговорот на пациентот на вкупната доза од претходниот ден
4 – 10	0	5, 10 или 20 повеќе од вкупната доза од претходниот ден	Може секојдневно да се повторува, со постојана процена на стабилизацијата и приспособување на дозата, додека не се постигне еден однапред одреден максимум

Дозите за одржување обично се стабилизираат на 40 – 120 mg дневно, иако понекогаш се потребни и поголеми дози. Потребната доза за одржување треба редовно да се преиспитува и соодветно да се намалува. За сите пациенти од програмите за одржување треба претпазливо да се донесе одлука за прекин на метадонската терапија, особено откако ќе се доведат до дневна доза од 10 до 20 mg.

Забелешка

Дозите метадон што се применуваат за детоксикација или за терапија на одржување треба да бидат приспособени, така што ќе обезбедат контрола на апстиненцијалните симптоми без да предизвикаат респираторна депресија или изразена седација. И покрај тоа што за детоксикација метадонот се дава во сè помали и помали дози, а терапијата на одржување подразбира продолжителна супституција со релативно стабилни дози метадон, крајната цел и во двата случаја е потполно прекинување на употребата на лекот.

Освен примена на метадон, програмите со терапија на одржување би требало да обезбедуваат и потполна медицинска и рехабилитациска служба.

Смирување болка

За почетно смирување силна болка, вообичаена доза метадон за возрасни, при употреба преку уста, е 2,5 – 10 mg на секои 3 – 4 часа, според потребите.

За смирување силна хронична болка (на пр., кај терминално болните пациенти), метадонот се дава преку уста во дози од 5 до 20 mg на секои 6 – 8 часа. Дозите може да се зголемат или интервалите помеѓу нив да се намалат доколку болката е многу силна или доколку пациентот станал толерантен на лекот. Може да биде неопходно да се надминат вообичаените дози. Пациентите со хронична канцерска болка треба да добиваат метадон не почесто од секои 4 часа во текот на првите 3 – 5 дена, а потоа одредената доза се дава на секои 8 – 12 часа според потребите на пациентот.

ЕКВИВАЛЕНТСКИ ДОЗИ

По перорална примена, 60 mg морфиум се приближно еквивалентски со 20 mg метадон, додека 20 mg метадон, перорално, се терапевски еквивалентни на 10 mg морфиум аплициран интрамускулно.

За пациентите коишто поради слаба контрола на болката треба пероралната употреба на морфиум да ја заменат со употреба на метадон, се препорачува една десетина од вкупната дневна доза на морфиум, но не над 100 mg, поделена на интервали според потребите на пациентот, но не пократки од 3 часа.

Упорна кашлица

За контрола на упорна кашлица придружена со болка, при терминален стадиум на канцер на белите дробови, метадон обично се дозира по 1 – 2 mg на секои 4 – 6 часа, а при продолжена употреба само 2 пати дневно.

Дозирање кај деца

Процедурите за детоксикација

Детоксикацијата со метадон треба да се спроведува во согласност со одобрените клинички протоколи и регулативи издадени од Министерството за здравство.



Терапија на одржување

Терапијата на одржување со метадон треба да се спроведува во согласност со одобрените клинички протоколи и регулативи издадени од Министерството за здравство.

Смирување болка

Орално применет, метадонот може да се препорача за смирување на болките кај деца со различни болни состојби, малигни или немалигни. Како педијатриска аналгетска доза се предложуваат 0,7 mg/kg дневно, поделени на 4 – 6- часовни интервали, но лекарите треба внимателно да ја приспособат дозата, според возраста и тежината на пациентите. Се препорачува примена на калибрирани одмерувачи за да се спречи можното предозирање кај деца помали од 6 години. За смирување силна болка, метадон се препорачува во дози од 0,2 mg/kg (до максимални 10 mg/доза) на секои 6 часа. За продолжителни болки, како при канцер и при повреди, ефективни се 0,3 – 0,4 mg/kg/ден, поделени во неколку дози со флексибилен дозен интервал. Во случаите кога освен продолжителната болка се јавува и продорна болка од медицински процедури, метадон во единечна доза од 0,2 до 0,3 mg/kg, даден 30 – 45 минути пред процедурата, во голема мера може да придонесе за безболност на процедурата. Долгиот полуживот на метадонот овозможува контрола и на послабата, тапа, болка во тек на остатокот од денот и од ноќта.

Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

При бубрежна инсуфициенција, дозните интервали на метадон треба да се зголемат. Пациентите со лесна бубрежна инсуфициенција (стапка на гломеруларна филтрација над 50 ml/min.) треба да добиваат метадон на 6 часа; пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција (10 – 50 ml/min.) треба да добиваат метадон на 8 часа; додека пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција треба да добиваат метадон на 8 – 12 часа.

Дозирање кај пациенти со оштетување на црниот дроб

Дозите метадон за одржување не мора да се менуваат кај пациентите со стабилни заболувања на црниот дроб, поточно со цирози. Наглите промени во хепаталниот статус може да предизвикаат битни промени во елиминацијата на метадонот и бараат приспособување на дозата.

Дозирање кај постари пациенти

Метадонот има долг живот и при повторувано дозирање може да дојде до негова акумулација, особено кај постарите или кај изнемоштените пациенти. Геријатриските пациенти треба да добиваат најмали можни дози метадон.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на хидроксибензоати или на метадон.

Респираторна депресија, опструктивна белодробна болест. Не се препорачува употреба за време на акутен напад на астма.

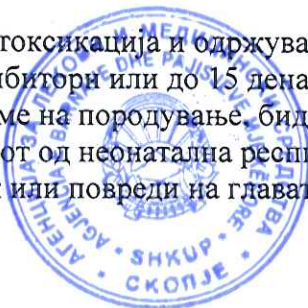
Пациенти зависни од неопиоиди (детоксикација и одржување).

Истовремена примена на MAO-инхибитори или до 15 дена по нивниот прекин.

Метадонот не се препорачува за време на породување, бидејќи долгото времетраење на неговото дејство го зголемува ризикот од неонатална респираторна депресија.

Зголемен интракранијален притисок или повреди на главата.

Феохромоцитом.



Ризик од паралитичен илеус (вклучувајќи гастроинтестинална хипотонија предизвикана од лекови).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Потребна е претпазливост кај пациенти со хепатална или со ренална дисфункција. Потребна е претпазливост кај повозрасни или кај тешко болни пациенти на кои им се потребни повеќе дози.

Зависност/толеранција

Метадонот е супстанција којашто предизвикува зависност. Има долг полуживот и може да се акумулира во организмот. Одредена поединечна доза што ги намалува симптомите, доколку се повторува секојдневно, може да доведе до акумулација и до смрт.

Толеранција и зависност може да се развијат како кај морфинот.

Метадонот може да предизвика сонливост и намалување на свеста, иако можна е појава на толеранција во однос на овие ефекти при повторувана употреба на метадонот.

Апстиненцијален синдром

Брзото или наглото прекинување на терапијата со метадон може да предизвика апстиненцијален синдром сличен на оној при употребата на морфин, но помалку интензивен и подолготраен. Затоа се препорачува постепено прекинување на терапијата со метадон.

Респираторна депресија

Поради бавната акумулација на метадонот во ткивата, респираторната депресија може да не биде очигледна во текот на првата или на втората недела и може да предизвика влошување на астмата поради ослободувањето на хистамин. Поради тоа, не се препорачува употребата на метадон за време на напад на астма.

Ризик при истовремена употреба со лекови со седативен ефект како што се бензодиазепините или лекови сродни со бензодиазепините

Истовремената употреба на Метадон Алкалоид со лекови со седативен ефект како што се бензодиазепините, или лековите сродни со бензодиазепините, може да резултира со седација, респираторна депресија, кома и со смрт. Поради овие ризици, истовременото препишување со овие седативни лекови треба да биде резервирано за пациенти за кои не постојат други опции за терапија. Ако се донесе одлука да се препише Метадон Алкалоид истовремено со лекови со седативен ефект, треба да се употребува најниската ефективна доза, а времетраењето на терапијата треба да биде што е можно пократко.

Пациентите треба внимателно да се следат за појава на знаци и симптоми на респираторна депресија и на седација. Во тој поглед, се препорачува да се информираат пациентите и нивните старатели за можната појава на тие симптоми (видете го делот 4.5).

Хепатални нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на метадон кај пациенти со сериозно нарушување на црниот дроб бидејќи може да ја влоши хепаталната енцефалопатија. Опиодите, вклучувајќи го и метадонот, може да предизвикаат опстипација, што може да биде опасно кај пациентите со тешко нарушување на црниот дроб. Затоа потребно е навремено преземање соодветни мерки за да се избегне појавата на опстипација.

Нарушувања на билијарниот тракт.

Надбубрежна инсуфициенција



Опиоидните аналгетици може да предизвикаат реверзibilна надбубрежна инсуфициенција којашто бара следење на пациентот и гликокортикоидна заменска терапија. Симптомите на надбубрежна инсуфициенција може да вклучуваат гадење, повраќање, губење на апетитот, замор, слабост, зашеметеност или низок крвен притисок.

Хипогликемија

Хипогликемија е забележана во контекст на предозирање со метадон или при зголемување на дозата. Се препорачува редовно следење на нивото на шеќерот во крвта при зголемување на дозата (видете ги деловите 4.8 и 4.9).

Намалени нивоа на половите хормони и зголемено ниво на пролактин

Долготрајната употреба на опиоидни аналгетици може да биде поврзана со намалување на нивоата на половите хормони и со зголемување на пролактинот. Симптомите вклучуваат намалување на либидото, импотенција или аменореја.

Новороденчиња/деца

Поради ризикот од респираторна депресија кај новороденчиња, како и поради недостиг на доволно објавени податоци за употреба кај деца, не се препорачува употребата на метадон.

Дополнителни предупредувања

Кај новороденчиња чии мајки земале метадон можна е појавата на апстиненцијални симптоми.

Потребна е особена претпазливост при примена на метадон кај пациенти со акутен алкохолизам, конвулзивни нарушувања и со повреди на главата.

Метадонот може да го зголеми интракранијалниот притисок, особено во оние случаи каде што е веќе зголемен.

Метадонот треба да се дава со претпазливост кај пациенти со хипотироидизам, надбубрежна инсуфициенција, хипертрофија на простатата, хипотензија, шок, воспалителни или опструктивни интестинални нарушувања или со мијастенија гравис.

За време на терапијата со метадон се пријавени случаи на продолжување на QT-интервалот и на *torsades de pointes*, посебно при големи дози (> 100 mg на ден). Метадонот треба да се употребува претпазливо кај пациенти со ризик од развој на продолжен QT-интервал, на пример кај пациенти со:

- историја на абнормалности во срцевата спроводливост;
- напредната или исхемична срцева болест;
- болести на црниот дроб;
- фамилијарна историја на ненадејна смрт;
- нарушувања на електролитите, како на пр. хипокалемија, хипомагнезијемија;
- истовремена употреба на супстанции коишто може да го продолжат QT-интервалот;
- истовремена употреба на супстанции коишто може да предизвикаат електролитен дисбаланс;
- истовремена употреба на инхибитори на цитохром P450 CYP3A4 (видете го делот 4.5)

Кај пациенти кои имаат ризик-фактори за продолжување на QT-интервалот, или кои истовремено земаат супстанции кои имаат потенцијал за продолжување на QT-



интервалот, се препорачува ЕКГ-мониторирање пред почетокот на терапијата со метадон, како и понатамошно следење на ЕКГ-то при стабилизација на дозата. Мониторирање на ЕКГ-то се препорачува и кај пациенти без познати ризик-фактори за продолжување на QT-интервалот, пред зголемување на дозата над 100 mg/ден и седум дена по зголемувањето на дозата.

Неопходна е претпазливост кај пациентите кои истовремено земаат други депресори на ЦНС.

Помошни супстанции

Овој лек содржи 300 mg сорбитол, течен некрстализирачки (E420) (што е еквивалентно на 210 mg сорбитол) во 1 ml.

Треба да се земе предвид адитивниот ефект на истовремено употребувани лекови што содржат сорбитол (или фруктоза) и внесот на сорбитол (или фруктоза) преку храната. Содржината на сорбитол во лековите за орална употреба може да влијае на биорасположивоста на други лекови за орална употреба при истовремена употреба. Пациенти со наследна интолеранција на фруктоза (HFI) не треба да го земаат / да им биде даван овој лек.

Овој лек содржи 0,5 mg натриум бензоат (E 211) во 1 ml.

Иако овој лек не е наменет за употреба кај новороденчиња, важно е да се знае дека зголемувањето на билирубинот во крвта по неговото одвојување од албуминот како резултат на присуството на бензоат, може да ја засили жолтицата кај новороденчињата што може да се развие во керниктерус (депонирање на не-конјугиран билирубин во мозочното ткиво).

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во 1 ml, што е во суштина „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

MAO-инхибитори

Истовремената употреба на MAO-инхибитори е контраиндицирана (видете го делот 4.3), бидејќи можат да го продолжат и да го зголемат депресорниот ефект на метадоноот врз респираторната функција.

Серотонинергични лекови

Серотонински синдром може да се појави при истовремена примена на метадон со петидин, со инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) (видете го делот 4.3) и со лекови што влијаат на серотонинот, како што се селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI), инхибиторите на повторното преземање на серотонинот и норепинефринот (SNRI) и трицикличните антидепресиви (TCA). Симптомите на серотонинскиот синдром може да вклучуваат промени во менталниот статус, нестабилност на автономниот нервен систем, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

ЦНС-депресори

Анестетиците, хипнотиците, седативите, барбитуратите, фенотијазините, другите посилни лекови за смирување, како и трицикличните антидепресиви, можат да го зголемат општиот депресорен ефект на метадоноот ако се употребуваат истовремено (видете го делот 4.4).

Антипсихотиците може да го засилат седативниот и хипотензивниот ефект на метадоноот.

Метадоноот може да го зголеми нивото на десимипрамин до двапати.

Постојат податоци дека истовремената употреба со антидепресиви (флувоксамин и флуоксетин) може да го зголеми серумското ниво на метадоноот.

Алкохолот може да го засили седативниот и хипотензивниот ефект на метадоноот и да ја засили респираторната депресија.

Лекови со седативен ефект како што се бензодиазепините и лекови сродни со бензодиазепините

Истовремената употреба на опиоиди со лекови со седативен ефект како што се бензодиазепините, или лековите сродни со бензодиазепините, го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и од смрт поради дополнителниот депресивен ефект врз ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да бидат ограничени (видете го делот 4.4).

Хистамински H₂-антагонисти

Хистаминските H₂-антагонисти, како што е циметидинот, може да го намалат врзувањето на метадоноот за протеините, предизвикувајќи зголемено опијатно дејство.

Антибактериски средства

Рифампицин

Истовремената употреба со рифампицин може да го намали нивото на метадоно во плазмата и да ја зголеми неговата уринарна екскреција. Затоа може да биде потребно приспособување на дозата на метадоно кај овие пациенти.

Ципрофлоксацин

Истовремената употреба со ципрофлоксацин може да го зголеми нивото на метадоно во плазмата поради инхибиција на CYP 1A2 и CYP 3A4. Може да се намали и серумската концентрација на ципрофлоксациноот. Истовремената употреба може да доведе до седација, конфузија и до респираторна депресија.

Еритромицин

Теоретски, истовремената употреба може да го зголеми нивото на метадоно, што се должи на намалениот метаболизам на метадоноот.

Флуконазол и кетоконазол

Истовремената употреба може да го зголеми нивото на метадоно, поради намалениот метаболизам на метадоноот.

Антиконвулзиви, како што се фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и примидон

Антиконвулзивите го зголемуваат метаболизмот на метадоноот, зголемувајќи го ризикот од појава на апстиненцијален синдром. Затоа може да биде потребно приспособување на дозата на метадоно кај овие пациенти.

pH на урина

Супстанцииите што ја закиселуваат или што ја алкализираат урината може да влијаат на елиминацијата на метадоноот, бидејќи клиренсот е забрзан при кисела pH (опасност од апстиненцијални симптоми), а намален при алкална pH (опасност од токсичност).

Опиоидни агонисти

Адитивен ефект врз депресијата на ЦНС, респираторната депресија и хипотензијата.

Опиоидни антагонисти

Налоксон и налтрексон ги антагонизираат аналгетските и депресорните ефекти врз ЦНС и врз респираторниот систем и може да предизвикаат апстиненцијални симптоми (видете го делот 4.9). Бупренорфин и пентазоцин, исто така, може да предизвикаат појава на апстиненцијални симптоми.

Антиретровирусни агенси, како што се невивирин, ефавиренц, нелфинавир, ритонавир



Овие агенци може ги намалат плазматските концентрации на метадоноот, зголемувајќи го неговиот хепатален метаболизам. Метадоноот може да ја зголеми и плазматската концентрација на зидовудин. Пријавени се случаи на наркотичен апстиненцијален синдром кај пациенти кои истовремено земале метадон и некои антиретровирусни лекови. Потребно е мониторирање на пациентите кои примаат терапија на одржување со метадон, а треба да започнат антиретровирусна терапија, поради можната појава на апстиненцијани симптоми. Потребно е соодветно приспособување на дозата на метадоноот.

Метамизол

Истовремената употреба на метадон со метамизол, кој е индуктор на метаболизирачките ензими, вклучително и CYP2B6 и CYP3A4, може да предизвика намалување на плазматските концентрации на метадон со потенцијално намалување на клиничката ефикасност. Затоа, се препорачува претпазливост кога истовремено се употребуваат метамизол и метадон; клиничкиот одговор и/или нивото на лекот треба да се следат соодветно.

Циклизин и други седативни антихистаминици

Може да имаат дополнителни психоактивни ефекти; при големи дози – антимукарински ефекти.

Други агенци

Метадоноот го намалува гастроинтестиналниот мотилитет и со тоа може да влијае и на други супстанции.

Тестови за бременост

Метадоноот може да влијае на резултатот на уринарните тестови за бременост.

Инхибитори на цитохром P450 3A4

Клиренсот на метадоноот се намалува при истовремена употреба со супстанции што ја инхибираат активноста на CYP3A4, како што се агенци против ХИВ, макролидни антибиотици, циметидин и азолни антимиотични агенци (метаболизмот на метадоноот е посредуван од изоензимот CYP3A4).

Хербални препарати коишто содржат кантарион

Кантарионот може да ги намали плазматските концентрации на метадоноот.

Сок од грејнфрут

Постојат извештаи за зголемено ниво на метадон, што се должи на намалениот метаболизам.

Лекови коишто влијаат на празнење на желудникот

Домперидон и метоклопрамид може да ја зголемат брзината, но не и степенот на апсорпција на метадоноот, преку анулирање на одложеното празнење на желудникот, поврзано со опиоиди. Спротивно на тоа, метадоноот може да го антагонизира дејството на домперидон/метоклопрамид на гастроинтестиналната активност.

Антиаритмици

Метадоноот ја забавува апсорпцијата на мексилетин.

Метадон и пролонгирање на QT-интервалот

Кај пациентите кои земаат метадон истовремено со супстанции што дејствуваат на срцевата спроводливост или со супстанции што дејствуваат на електролитниот баланс постои ризик од појава на срцеви инциденти. Ве молиме погледнете го делот 4.4.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Нема докази за безбедната употреба на метадон за време на бременоста. Потребна е внимателна процена на ризикот и на користа пред употреба на метадон кај бремени



жени, поради опасноста од појава на несакани дејства кај фетусот и кај новороденчето, вклучувајќи депресија на респираторниот систем, ниска родилна тежина, апстиненцијален синдром и зголемена стапка на мртвородени. Достапните податоци за употребата на метадонот за време на бременоста не покажуваат зголемен ризик од појава на конгенитални абнормалности.

При појавата на апстиненцијални симптоми може да биде неопходно да се зголеми дозата метадон. Зголемен клиренс и намалени плазматски нивоа на метадон се пријавени за време на бременоста.

За време на породувањето постои ризик од гастрична стаза и од инхалациона пневмонија, кај мајката, и од фетален дистрес. Метадонот не треба да се користи за време на породување (видете го делот 4.3 Контраиндикации).

Доење

Метадонот се излучува во мајчиното млеко во мали количества. При донесување одлука дали да се препорача доење, треба да се земат предвид советите на клиничките специјалисти, како и тоа дали жената е на стабилна доза на одржување со метадон и дали постои континуирана употреба на недозволен супстанции. Ако се размислува да се препорача доење, дозата метадон треба да биде што е можно помала. Докторите што препишуваат метадон треба да ги советуваат жените што дојат да го следат доенчето заради можна седација и отежнато дишење и ако дојде до тоа, да побараат итна медицинска помош. Иако количеството метадон излачено во мајчиното млеко не е доволно за целосна супресија на симптомите на апстиненција кај доенчињата што се на мајчино млеко, тоа може да ја намали тежината на неонаталниот апстиненцијален синдром. Ако е неопходно да се прекине доењето, тоа треба да се направи постепено, бидејќи наглото прекинување може да ги засили симптомите на апстиненција кај доенчето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Метадонот има влијание врз способноста за возење и за ракување со машини, за време на и по терапијата со метадон, бидејќи може да предизвика сонливост и да ја намали способноста за навремено реагирање.

Пациентот може да вози и да ракува со машини само со одобрување на доктор.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства на метадонот се слични како и кај другите опиоиди. Најчесто се појавува гадење и повраќање.

Најсериозно несакано дејство на метадонот е појавата на респираторна депресија, којашто може да се појави за време на фазата на стабилизирање на дозата. Позната е и појава на апнеја, шок и на срцев удар.

Несаканите дејства се класифицирани по фреквентност, според следната дефиниција и органски системи. Овие реакции се почесто забележани кај индивидуи толерантни на неопиоиди. Фреквенцијата и групирањето се дефинирани по следната конвенција: многу чести ($> 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); многу ретки ($\leq 1/10\ 000$), непозната фреквенција (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци).



Органски систем по MedDRA	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	непозната фреквенција	реверзибилна тромбоцитопенија кај пациенти со опиоидна зависност, со хроничен хепатитис
Нарушувања на ендокриниот систем	непозната фреквенција	зголемено ниво на пролактин при долготрајна употреба
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	чести	ретенција на течности
	непозната фреквенција	анорексија, хипокалемија, хипомагнезијемија, хипогликемија
Психијатриски нарушувања	чести	еуфорија, халуцинации
	не многу чести	дисфорија, зависност, вознемиреност, несоница, дезориентација, намалено либидо
Нарушувања на нервниот систем	чести	седација
	не многу чести	главоболка, синкопа
Нарушувања на очите	чести	заматен вид, миоза, суви очи
Нарушувања на увото и на лавиринтот	чести	вртоглавица
	непозната фреквенција	губење на слухот
Нарушувања на срцето	ретки	брадикардија, палпитации; пријавени се случаи на продолжен QT-интервал и на <i>torsade de pointes</i> , особено при големи дози метадон
Васкуларни нарушувања	не многу чести	црвенило на лицето, хипотензија
	ретки	шок
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања	не многу чести	пулмонален едем, егзацербација на астма, сув нос, респираторна депресија, особено при големи дози
	ретки	респираторен застој
Гастроинтестинални нарушувања	многу чести	гадење, повраќање
	чести	опстипација
	не многу чести	ксеростомија, глоситис
	ретки	хипомотилитет на цревата (илеус)
Нарушувања на хепатобилијарниот систем	не многу чести	дискинезија на жолчните канали
Нарушувања на кожата и на	чести	транзиторен исип, потење



поткожното ткиво	не многу чести	јадеж, уртикарија, исип, и многу ретко, уртикарија што крвави
Нарушувања на бубрезите и на уринарните патишта	не многу чести	ретенција на урина, антидиуретичен ефект
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите	не многу чести	намалена потенција, галактореја, дисменореја и аменореја
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација	чести	замор, сонливост
	не многу чести	едем на долните екстремитети, астенија, едем, хипотермија
Испитувања	чести	зголемена телесна тежина

При долготрајна примена на метадон, како и при терапија на одржување, несаканите дејства најчесто постепено се намалуваат, во период од неколку недели, иако опстипацијата и потењето најчесто остануваат.

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Сериозното предозирање се карактеризира со појава на респираторна депресија, екстремна сонливост, којашто може да прогредира до ступор или до кома, максимално стеснети зеници, млтава скелетна мускулатура, ладна и леплива кожа, а понекогаш и со појава на брадикардија и хипотензија. При предозирање, особено при интравенска примена на метадонот, може да се појави апнеја, циркулаторен колапс, срцев удар и смрт.

При предозирање со метадон пријавена е хипогликемија.

Терапија

Мора да се обезбедат проодни дишни патишта и асистирани вентилација.

Може да бидат потребни опиоидни антагонисти, но треба да се внимава бидејќи метадонот е долгодејствувачки депресив (од 36 до 48 часа), а дејството на антагонистите е од 1 до 3 часа; затоа може да биде потребно повторувано аплицирање на антагонистите. Препорачана е употреба на налоксон.

Кислород, течности за интравенска употреба, вазопресори и други супортивни мерки треба да се преземат ако има потреба. Кај пациенти со физичка зависност од наркотици, употребата на вообичаената доза на наркотични антагонисти може да предизвика апстиненцијални симптоми. Доколку е можно, треба да се избегне употребата на антагонисти кај овие пациенти, а доколку е неопходно, при сериозна респираторна депресија, треба да се применуваат со голема претпазливост.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: препарат за лекување зависност од опиоиди.
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС): N07BC02

Метадонот е силен опиоиден агонист којшто го остварува своето дејство главно преку m-рецепторите. Аналгетската активност на рацематот се должи речиси целосно на l-изомерот, којшто е најмалку 10 пати повеќе потенциен како аналгетик од d-изомерот. D-изомерот нема значителен депресорен ефект на респираторниот систем, но поседува антитусивен ефект. Метадонот, исто така, има агонистичко дејство врз опијатните рецептори κ и δ .

Како резултат на овие дејства настанува аналгезија, депресија на дишењето, супресија на кашлицата, гадење и повраќање (преку ефект врз хеморецепторната зона) и констипација. Дејството врз јадрото на окуломоторниот нерв, а можеби и на опиоидните рецептори во пупиларните мускули, предизвикува стеснување на зениците.

Со употреба на налоксон сите овие ефекти се реверзибилни. Вредноста на $ра2$ е слична на онаа при антигонизам на морфинот.

Како многу други едноставни супстанции, метадонот влегува во мастоцитите и доведува до ослободување на хистаминот преку неимунолошки механизам. Тоа предизвикува синдром на зависност од морфински тип.

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

Метадонот е еден од опиоидите коишто подобро се раствораат во липиди и добро се ресорбираат од гастроинтестиналниот тракт, но претрпува прилично екстензивен метаболизам на прв премин. Биорасположливоста изнесува повеќе од 80 %. Состојба на динамичка рамнотежа се достигнува за 5 – 7 дена.

Дистрибуција

Метадонот се врзува за албумините и за другите протеини во плазмата, како и за ткивните протеини (веројатно липопротеини), и концентрацијата во белите дробови, црниот дроб и во бубрезите е повисока отколку во крвта. Фармакокинетиката на метадонот е невообичаена, како резултат на екстензивното врзување за ткивните протеини и прилично бавниот премин на метадонот меѓу некои делови од ткивата и од плазмата. Метадонот се излучува во потта, плунката, мајчино млеко и во папочната врвца.

Метаболизам

Во метаболизмот на метадонот учествува најмногу CYP3A4, но во помал степен вклучени се и CYP2D6 и CYP2B6. Метаболизмот е главно со N-деметилација, при што се добиваат следните најважни метаболити: 2-етилидин, 1,5-диметил-3,3-дефенилпириролидин (ЕДДП) и 2-етил-5-метил-3,3-дифенил-1-пириролидин (ЕМДП).

Елиминација

Полуживотот по единична перорална доза е 12 – 18 часа (просечно 15 часа), делумно одразувајќи ја дистрибуцијата во ткивата, како и метаболизирањето и реналниот клиренс. При примена на редовни дози, ткивните резервоари се веќе делумно пополнети, поради што полуживотот се продолжува до 13 – 47 часа (просечно 25 часа) одразувајќи го само клиренсот.

Метадонот и неговите метаболити се екскретираат со различен степен преку фецесот и преку урината. Екскрецијата на метадонот значително се зголемува при зголемување на киселоста на урината.

Посебни популациони групи

Не постојат значајни разлики во фармакокинетиката меѓу мажите и жените. Клиренсот на метадонот се намалува само до одреден степен кај повозрасни лица (> 65 години).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Метадонот, во големи дози, предизвикал вродени аномалии кај заморчиња, 'рчковци и кај глувци, при што најчесто пријавени биле ексенцефалија и дефекти на централниот нервен систем. Повремено е најден рахишизис во цервикалниот регион кај глувци. Кај пилешки ембриони било најдено незатворање на невралната туба. Метадонот не бил тератоген за стаорци и за зајаци. Исто така, имало намалување на бројот на младенчиња кај стаорците и зголемен морталитет, ретардација на растот, невролошки бихејвиорални ефекти и намалена мозочна тежина кај младенчињата. Забележана е намалена осификација на прстите, градната коска и на черепот кај глувци, како и намален број фетуси. Не биле направени студии за карциногеноста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции:

Сорбитол, течен, некристализирачки (E420)
Глицерол (E422)
Натриум бензоат (E211)
Лимонска киселина монохидрат (E330)
Вода, прочистена

6.2 Инкомпатибилност

Не апликативно.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

Лекот може да се употребува еден месец по првото отворање ако се чува на температура под 25 °C, заштитен од светлина.

6.4 Посебни мерки на чување

Неотворениот лек не бара посебни услови за чување.

За условите на чување по првото отворање на лекот видете точка 6.3
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето



10 ml раствор е спакуван во темно стаклено шише затворено со пластично капаче и пластична капалка.

Кутијата содржи едно шишенце со 10 ml раствор и упатство за корисникот.

6.6 6.6

6.7 Посебни мерки на претпазливост при исфрлање и при употреба

Само за перорална употреба.

Се препорачува секоја доза метадон да биде разредена во течност.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Алкалоид АД Скопје

бул. А. Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 3104 000

факс: +389 2 3104 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни, 2021 г.



