

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

METADON / МЕТАДОН 10 mg/1 ml перорални капки, раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml перорален раствор содржи 10 mg метадон (во форма на метадон хидрохлорид).

За ексципиентите, видете 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Перорални капки, раствор

Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Метадон се користи во терапија на опијатна зависност, како средство за спречување на појава на апстиненцијален синдром.

4.2 Дозирање и начин на примена

Метадон е наменет за перорална употреба. Овој лек може да се применува разблажен.

Возрасни

Почетна доза е 10 до 20 mg дневно, и може да се зголеми за уште 10-20 mg дневно, се до повлекување на апстиненцијалните симптоми или појава на симптоми на интоксикација. Вообичаена доза е 40–60 mg дневно. Дозата се подесува во однос на степенот на зависност, со цел постепено намалување.

Постари и слаби пациенти

Дозирањето е исто како и кај возрасни. Доколку мора да примените поголема доза од овој лек, лекарот внимателно ќе ја следи Вашата состојба.

Деца

Овој лек не смее да се дава кај деца.



4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на метадон или на другите состојки на производот;
- Депресија на дишењето;
- Опструкција на дишните патишта;
- Истовремена примена со MAO инхибитори или во тек на две недели по престанок на нивната примена;
- Зависност од неопијатни дроги;
- Акутен напад на астма;
- Примена во тек на породување, продолженото дејство доведува до ризик од неонатална депресија;
- Примена кај деца.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Во случај на хипотироидизам и микседем, хроничен нефрит, хепатална или надбубрежна инсуфициенција, хипертрофија на простатата, епилепсија, дијабет и бременост, дејството на метадон може да биде нагласено и/или продолжено.

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

Метадонот има својство, слично како и декстрометорфанот, да ја стабилизира активноста на клеточните мембрани и може да ја блокира нервната спроводливост. Компликации од типот на срцеви аритмии или кардиоваскуларен колапс можат да настапат поради акумулација на метадонот во текот на неколку дена.

За да се избегнат адитивните депресорни ефекти, метадон треба да се употребува претпазливо и во пониски дози кај пациентите кои истовремено земаат други депресори на ЦНС.

Со тестови за функцијата на црниот дроб и испитувања на урината за присуство на лекови/дроги пред пристапувањето во програмите со терапија на одржување, како и со помали почетни дози би можела да се намали опасноста од предозирање. Со иста цел, при продолжителна употреба, метадонот не би требало да се администрира повеќе од два пати дневно.

Од безбедносни причини, се препорачува метадонот да им се администрира на пациентите на одржување под секојдневен надзор и да се издава само како раствор за непосредна употреба во количество доволно за кратки период. Се препорачува секоја доза да биде разредена во вода (или друга соодветна течност), за да се спречи злоупотреба со инјектирање.

Метадонот треба да се администрира кај деца само во исклучителни случаи.

Брзиот или нагол престанок на употребата на метадон предизвикува апстиненцијален синдром, како и брзо губење на стекнатата толеранција, така што претходно поднесуваните дози може да се покажат и како фатални.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Фармакодинамски интеракции

Истовремената администрација на опиоиди со налтрексон е контраиндицирана. За да се избегне предизвикување на апстиненцијален синдром по 5 минути од ингестијата, зависниците коишто против зависност од наркотици земаат метадон, треба да бидат детоксицирани пред да им се администрира налтрексон. Пациентите треба да не биле на опиоиди најмалку 7-10 дена пред да се започне третманот со налтрексон. Постои ризик од фатално предозирање кај пациентите кои самостојно се обидуваат да ја надминат налтрексонската блокадата. Бупренорфинот (како и другите опијатни агонисти-антагонисти) можат да предизвикаат апстиненцијален синдром кај физички зависните пациенти коишто хронично добиваат метадон.

За да се избегнат адитивните депресивни ефекти, метадон треба да се употребува претпазливо и во пониски дози кај пациентите кои истовремено земаат други депресори на ЦНС како што се другите опиоидни аналгетици, општите анестетици, фенотиазините, други анксиолитици, седативи/хипнотици, трициклични антидепресиви и метохекситал.

Напоредната употреба на метадон и етанол дава адитивна депресија на ЦНС. Пациентите коишто примаат метадон треба да се советуваат да не користат алкохол и да бидат претпазливи кога се потребни моторни способности.

Фармакокинетски интеракции

Лековите коишто ја закиселуваат или алкализираат урината може да влијаат на елиминацијата на метадон, бидејќи клиренсот е забрзан при кисела рН (опасност од апстиненцијални симптоми), а намален при алкална рН (опасност од токсичност).

Истовремената администрација со лекови коишто вршат индукција на метадонскиот метаболизам посредуван од цитохром P4503A4 (абакавир, карбамазепин, невирапин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, ритонавир, ефавиренц) може да доведе до намалена ефикасност на метадонот и до опасност од апстиненцијални симптоми.

Селективните инхибитори на серотонинските рецептори (флувоксамин, флуоксетин) го инхибираат метадонскиот метаболизам посредуван од цитохром P4503A4 и може да ги повишат концентрациите на метадон (опасност од токсичност).

Метадонот може да ги зголеми плазматските концентрации на зидовудинот и да доведе до зголемена опасност од токсичност на зидовудинот (летаргија, премореност, анемија).

Истовремената администрација на метадон и диданозин води до снижување на серумските концентрации на диданозин.

4.6 Бременост и доење

Употребата на метадон за време на бременоста не се препорачува, поради можноста од развој на апстиненцијален синдром кај новороденчето. Метадон во периодот на бременоста смее да се употребува само во лекување на зависност од наркотици и тоа во најниски ефективни дози.

Исто така, метадон не се препорачува за употреба кај новороденчиња за третман на неонатален апстиненцијален синдром. Лекот се акумулира во CNS и може да го зголеми ризикот од појава на напади кај некои инфанти.

Метадон не се препорачува за аналгезија за време на пораѓај поради неговото долготрајно дејство и потенцијалот за развивање респираторна депресија кај новороденото.

Доилките што се вклучени во метадонската програма на одвикнување можат да го

продолжат лекувањето со метадон, но со најниска ефективна доза.

4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

Пациентите коишто ракуваат со машини или управуваат возила мора да бидат предупредени дека метадонот може да предизвика поспаност и да ја ослаби нивната способност навремено да реагираат.

4.8 Несакани дејства

Како и при употребата на другите опијатни агонисти, кај пациентите коишто добиваат метадон може да настапи толеранција, психичка и физичка зависност.

Несаканите дејства на метадонот се обично минливи. Повеќето симптоми се повлекуваат како што се развива толеранција на метадон во текот на терапијата на одржување. Другите, поупорни несакани дејства, обично се повлекуваат по завршувањето на третманот со метадон.

Кај зависници од опиоиди на почеток на третманот: еуфорија, несвестица, поспаност, седација, гадење, повраќање, запек, прекумерно потење, дизурија, отоци.

Кај зависници од опиоиди за време на терапија на одржување: прекумерно потење, гадење, запек.

Кај пациенти физички независни од опиоиди

невролошки дејства: еуфорија, главоболка, несоница, агитација, измени во визуелнат перцепција;

дигестивни дејства: сува уста, анорексија, билијарни спазми;

кардиоваскуларни дејства: вазомоторна нестабилност, брадикардија, палпитации, срцев застој, хипотензија;

генито-уринарни дејства: уринарна ретенција, ослабено либидо;

пулмонални дејства: респираторна депресија што води кон декомпензација; **кожа:** јадеж, исип, уртикарија, отоци.

Дејства по престанок на употребата

Наглиот прекин на опиоидите кај физички зависните лица предизвикува апстиненцијален синдром. Апстиненцијален синдром кај лицата зависни од опиоиди може да настапи и по администрацијата на опиоидни антагонисти како налоксонот, или агонисти-антагонисти како пентазоцилот. Заради кумулативното дејство на метадонот, апстиненцијалниот синдром не е толку интензивен, а е попролонгиран во споредба со оние по прекилот на употребата со други опијатни агонисти. Симптомите вклучуваат несоница, генерализирана болка, течење од носот, напади на кивавица, солзење, губиток на апетитот и дијареја. Симптомите обично настапуваат 24-48 часа по прекилот со употребата на лекот и, без соодветна терапија може да продолжат со сè послаб интензитет до 3 недели.

Апстиненцијалните симптоми може да се прекинат со соодветна доза од истиот или од некој сроден опиоид. Толеранцијата се намалува брзо по прекилот на употреба, така што претходно поднесуваната доза може да се покаже како фатална.

Дејствата по долготрајна употреба на метадонот (психолошкото влијание, физиолошките нарушувања и влијанието врз когнитивните функции) не се доволно добро одредени.

Metadon /Метадон 10 mg/1 ml перорални капки, раствор

Во тек на терапијата на одржување со метадон, повеќето несакани дејства се повлекуваат за време од неколку недели, меѓутоа опстипацијата и прекумерното потење често продолжуваат.

Кај хроничните зависници од метадон докажана е појава на хипоадренализам. Според некои наоди се работи за недоволна продукција на АСТН што резултира со секундарен хипоадренализам, меѓутоа постојат и други наоди што укажуваат на примарна надбубрежна хипофункција предизвикана од метадонот.

Кај оние коишто добиваат метадон нарушен е сексуалниот акт и концентрациите на тестостерон се пониски.

Можна е појава и на лимфоцитоза, хиперпролактинемија, хипералбуминемија, како и покачување на глобулините во крвта.

Абнормалностите на лабораториските тестови поврзани со употребата на метадон се главно клинички незначителни и не укажуваат на тоа дека дошло до физиолошко оштетување. Многу од абнормалните вредности, всушност се одраз на оштетеното здравје поврзано со претходната злоупотреба на дрога.

4.9 Предозирање

Знаци за предозирање се: студена влажна кожа, конфузија, конвулзии, мачнина, тешка летаргија, нервоза или немир, стеснети зеници, брадикардија, хипотензија, бавно или отежнато дишење, несвесност, флкацидност на скелетната мускулатура и интензивна слабост. Интензивно предозирање со метадон може да доведе до апнеа, циркулаторен колапс, срцев застој и смрт.

Терапија на предозирање: специфичен антагонист е налоксон, кој најчесто се дава интравенски (може и и.м. или с.ц) во дози од 0.4 до 2 мг. По потреба почетното лекување може да се повтори во интервали од 2-3 минути, или да се примени континуирана интравенска инфузија на налоксон, при што брзината на инфундирањето се приспособува според одговорот на пациентот. Во полесни случаи кога не е загрозен животот на пациентот, може да се даде помала доза на налоксон (0.1 до 0.2 мг) и да се повторува во интервали од 2-3 минути по потреба. Кај новородени и деца налоксонот се дава во дози од 10 мцг/кг телесна тежина и по потреба се повторува во интервали од 2-3 минути.

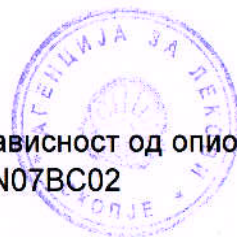
До колку е потребно треба да се спроведат и супортивни мерки и соодветна симптоматска терапија, посебно во однос на обезбедувањето и одржувањето на адекватна респирација.

Бидејќи метадонот има долго дејство (36-48 часа), а налоксонот дејствува краток временски период, пациентот треба внимателно да се следи во смисла на повторан појава на респираторна депресија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Препарат за лекување на зависност од опиоиди
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТЦ): N07BC02



Метадон хидрохлорид, синтетски дериват на дифенилхептан, е опијатен агонист што ја остварува својата агонистичка активност главно преку μ -рецепторите. Неговото дејство е приближно 3-4 пати појако во споредба со морфинот.

Прецизниот механизам на дејство сеуште не е разјаснет, но најверојатно е заснован врз инхибицијата на невронската аденилат циклаза, стимулацијата на опиоидните рецептори (исто како енкефалините, β -ендорфините и некои други егзогени лиганди) и зголемувањето на пропустливоста за калиум. Овие дејства вклучуваат и алтерација на стапката на ослободување на неуротрансмитерите (ацетилхолин, норадреналин, супстанција-Р, допамин). Метадонот селективно се врзува за специфичните опиоидни рецептори во мозокот (лимбичен систем, таламус, стријатум, хипоталамус, среден мозок и 'рбетен мозок) и ја модифицира спроводливоста и осетливоста за болка, стимулирајќи го ендогениот систем за инхибиција на болката. Неговите централни дејства исто така водат и до седација, респираторна депресија, инхибиција на центарот за кашлање, миоза, повраќање, антидиуреза. Покачувањето на тонусот на мазната мускулатура, коешто води до успорување на гастроинтестиналниот транзит, е израз на периферното дејство на метадон.

Аналгетското дејство на метадон започнува околу 30-60 минути после перорална администрација. Максимално дејство се постигнува за 1-2 часа. Времетраењето на дејството кај пациентите пред да настапи толеранција е приближно 4-6 часа; се зголемува при повторувана администрација заради акомулација на метадонот или на неговите активни метаболити и приближно изнесува 22-48 часа по орална администрација кај пациентите на одржување со метадон. Заради акомулацијата при повторувана администрација, дејството станува пролонгирано, но може да ослаби со развивање на толеранцијата.

Единечните дози на метадон имаат поненагласено седативно дејство од единечните дози морфин. При продолжителна администрација, метадонот може да предизвика вкрстена толеранција на еуфоричното дејство од другите опиоидни лекови и на тој начин да ја намали потребата на пациентите за такви лекови/дрога. Преминувањето од морфиум или од други опиоиди на метадон ја намалува констипацијата и потребата за лаксативи.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Освен изразените интериндивидуални варијации, разлики има и во фармакокинетиката на метадон после единечна или повеќекратна администрација.

Апсорпција

Метадон брзо се ресорбира по перорална администрација и има висока биорасположливост (приближно 80%).

Дистрибуција

Метадонот претрпува значителна дистрибуција низ ткивата (волуменот на дистрибуција е 4 l/kg). Пониски концентрации се постигнуваат во крвта и мозокот, а повисоки во бубрезите, слезината, црниот и белите дробови. Се врзува за плазматските протеини од 60-90%, главно за $\alpha(1)$ -кисел гликопротеин.

Метадонот обилно се врзува и со различните ткивни протеини, особено во мозокот, со што би можел да се објасни неговото кумулативно дејство и бавна елиминација.

Метадонот ја преминува плацентарната бариера.

Метаболизам

Метаболизмот на метадон е 4 пати поинтензивен после орална администрација, отколку после интрамускулна. Метадинот се метаболизира главно во црниот дроб преку N-деметилација (до главниот метаболит 2-етилидин-1,5-диметил-3,3-дифенилпиридин и до споредниот метаболит 2-етил-3,3-дифенил-5-метилпиридин) проследена со затворање на еден пинолидински прстен. Не е веројатно дека поминува низ конјугација. Овие метаболити се излучуваат со фецесот и урината заедно со непроменетиот метадон. Опишани се и други метаболити, меѓу кои и метадол и норметадол. Црниот дроб исто така може да служи и како главно депо на непроменетиот метадон којшто тука се внесува, неспецифично се врзува повторно се ослободува од црниот дроб, главно непроменет.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на метадон битно варира (во опсег од 15-60 часа со просечна вредност од 25%) и може да биде многу подолг од 18-те часа, регистрирани после единечна доза. После единечна доза од 15 мг, 25% се елиминираат со урината во тек на првите 24 часа и уште 25% во тек на следните 72 часа. Мал дел се излучува непроменет со урината.

Метадонот се елиминира со гломеруларна филтрација, а претрпува и ренална реапсорпција. Реапсорпцијата на метадон се намалува со намалување на уринарната рН т.е. колку е помала рН толку е поголем клиренсот. Уринарната екскреција на метадонот и на крајните продукти од неговиот метаболизам е во зависност од дозата и претставува главен пат на екскреција само доколку дозите надминуваат 55 mg дневно. Метаболитите на метадон исто така се излучуваат и со фецесот, преку жолчката. Кај некои пациенти метадонот и еден негов метаболит се може да се откријат во потта во повисоки концентрации од уринарните.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Иако се покажало дека краткотрајната употреба на лекот е релативно безбедна, потребни се понатамошни испитувања на хроничната токсичност за да се утврди безбедноста при долгорочна употреба.

Постојат две пријави за хромозомски абнормалности кај децата родени од мајки што примале метадон.

Не постојат документирани тератогени дејства кај луѓето, бидејќи не се изведени контролирани испитувања.

Децата родени од мајки на програма на одржување со метадон биле со помала родилна маса и помали периметри на главата, во споредба со децата од мајки неекспонирани на лекот. Употребата на метадон од бремени жени кои се вклучени во програмите на одржување бил исто така поврзуван и со фетално страдање in utero и мала родилна маса.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Метилпарахидроксибензоат, пропилпарахидроксибензоат, етанол 96%, пропилен гликол.

6.2 Инкомпатибилност

/

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

Не треба да се користи по истек на рок на траење.

6.4 Посебни мерки на чување

Лекот да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

После првото отворање, лекот се чува на собна температура и може да се употребува до 10 дена.

Да се чува на места недостапни за децата!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Стаклено шишенце со 10 ml перорален раствор со пластична капалка и капа.

6.6 Инструкции за употреба/ракување

Само за перорална употреба.

Се препорачува, за пациентите на одржување, секоја доза да биде разредена во вода (или друга соодветна течност), за да се спречи злоупотреба со инјектирање.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија.

7.1 МЕСТО НА ПРОИЗВОДСТВО

HEMOFARM A.D. Вршац, огранок погон Шабац, ул. Хајдук Вељкова бб, Шабац, Р.Србија.

7.2 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје,
Р.Македонија.

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-4825/13 од 28.02.2014

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

