

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MISYO 10 mg/ml koncentrát pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro perorální roztok obsahuje 10 mg methadon-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml koncentrátu pro perorální roztok obsahuje 300 mg sorbitolu, kapalného nekystalizujícího (E420) (což odpovídá 210 mg sorbitolu) a 3 mg natrium-benzoátu (E211).

Jeden ml koncentrátu pro perorální roztok obsahuje 0,478 mg (0,021 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro perorální roztok.

Průhledný modrý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční terapie k udržovací léčbě závislosti na opioidech u dospělých ve spojení s odpovídající zdravotní, sociální a psychosociální péčí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze k perorálnímu podání. Tento přípravek musí před použitím rozředit zdravotník. Další pokyny viz bod 6.6.

Tento léčivý přípravek se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla.

Tento přípravek se nesmí aplikovat injekčně.

Dávkování se titruje dle individuálních potřeb pacientů. Místní pokyny se mohou lišit od dávkování popsaného dále a je třeba je dodržovat.

Substituční léčbu methadonem by měl předepisovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů závislých na opiátech nebo opioidech, nejlépe v centrech, která se specializují na léčbu závislosti na opiátech nebo opioidech.

Dávku podává výhradně lékař nebo jiná osoba lékařem pověřená. Množství, které se má užít, si nikdy neměří pacient. Odpovídající dávka se podává pacientovi pouze k okamžitému užití a užije se dle pokynů lékaře.

Dávka vychází z výskytu příznaků z vysazení a musí se upravit pro každého pacienta dle jeho nebo její individuální situace a způsobu, jak potíže pacient vnímá. Obecně je po úpravě dávky cílem podat nejnížší možnou udržovací dávku.

Dospělí

Obecně bude úvodní dávka mezi 10–30 mg. V případech, kdy je tolerance na opioidy vysoká, bude obvyklá úvodní dávka mezi 25–40 mg. Při nastavování udržovací léčby se doporučuje, aby se dávka zvyšovala maximálně po 10 mg. Většina jedinců na udržovací léčbě bude k efektivní a bezpečné léčbě potřebovat 60–120 mg denně. Někteří však mohou vyžadovat vyšší dávku. Dávku je třeba určit na základě klinického hodnocení.

Methadon se obvykle podává jednou denně. Pokud se podává častěji, existuje riziko akumulace a předávkování. Nejvyšší doporučená dávka, která by se měla užívat spíše vzácně, je 150 mg/den (pokud národní směrnice nedoporučují jinak). Důvod pro toto omezení je zvýšená frekvence prodloužení QT intervalu, torsades de pointes a případy srdeční zástavy při vyšším dávkovacím rozmezí (viz bod 4.4).

Pokud byl pacient léčen kombinací agonisty a antagonisty (např. buprenorfin), měla by se dávka po zahájení léčby methadonem postupně snižovat. Pokud se léčba methadonem přeruší a je plánována změna na sublinguální léčbu buprenorfinem (zejména v kombinaci s naloxonem), měla by se dávka methadonu snížit na 30 mg/den v úvodu, aby se předešlo příznakům z vysazení způsobeným buprenorfinem/naloxonem.

Přerušení léčby

Přerušení léčby se musí provést vždy velmi pozvolna, v týdenních krocích po 5–10 mg v průběhu několika týdnů až měsíců. Během tohoto období postupného snižování dávky je nutné dbát zvláštní opatrnosti na jakoukoliv recidivu příznaků z vysazení, které by vyžadovaly navrácení k předchozí dávce, a na jakékoliv obnovení adiktivního chování.

Starší pacienti

U starších pacientů se doporučuje snížit dávku (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížit dávku (další informace viz bod 4.4 a také bod 4.3).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití u pacientů mladších 18 let. Proto není použití přípravku Misyo 10 mg/ml doporučeno u dětí a dospívajících (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Misyo 10 mg/ml se smí užívat pouze perorálně a pod lékařským dohledem.

Pacient obdrží požadovanou dávku od lékaře nebo někoho, kdo je určen lékařem, a okamžitě ji užije. Požadované množství odměřuje výhradně lékař nebo osoba určená lékařem.

Léky pro užití doma musí předepsat pouze lékař.

Předpis pro užití doma není přijatelný, pokud lékařské testy a nálezy ukazují, že pacient konzumuje látky, které jsou nebezpečné v kombinaci se substituční léčbou, při zohlednění rozvoje tolerance, pokud nebyla dosud dosažena stabilní udržovací dávka nebo pokud dochází k zneužívání léků pacientem.

Přípravek Misyo 10 mg/ml obsahuje sorbitol, který může ovlivňovat biologickou dostupnost methadonu u některých jedinců. U těchto jedinců může přechod mezi přípravkem Misyo 10 mg/ml a jinými methadonovými přípravky, které neobsahují sorbitol, způsobit klinicky relevantní změny v plazmatických hladinách methadonu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, benzoáty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Použití během akutního astmatického záchvatu.
- Akutní alkoholismus.
- Souběžné podávání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) nebo během 2 týdnů od ukončení léčby těmito léky.
- Absence závislosti na opioidní látce.
- Jedinci s prodloužením QT intervalu, včetně syndromu kongenitálně dlouhého QT.
- Podobně jako u všech opioidních analgetik se tento přípravek nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater, protože může u pacientů s těžkým jaterním poškozením vyvolávat portosystémovou encefalopatii.

Nedoporučuje se použití během porodu, protože prodloužené trvání účinku zvyšuje riziko respirační deprese novorozence.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se snížit dávku pro starší pacienty, pacienty s poruchou funkce ledvin nebo závažným chronickým jaterním onemocněním a pacienty se špatným celkovým stavem.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Methadon je opioidní analgetikum, samo o sobě je vysoce návykové. Má dlouhý poločas, a proto se může kumulovat. Jednotlivá dávka, která uleví od potíží, může, v případě denního opakování, způsobit kumulaci a možné úmrtí.

Při opakovaném podávání methadonu se může jako u jiných opioidů rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Methadon může způsobovat ospalost a snižovat vědomí, i když po opakovaném použití se může na tyto účinky vyvinout tolerance.

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Misyo může způsobit předávkování a/nebo úmrtí.

U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje poruchy z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD).

U pacientů bude nutné sledovat známky chování motivovaného získáním návykové látky (např. příliš časté žádosti o opakované předepsání). To se týká i kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a symptomy OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Vysazení

Náhlé ukončení léčby může způsobit příznaky z vysazení, které, i když jsou podobné příznakům u morfinu, jsou méně intenzivní, ale delší. Ukončení léčby by proto mělo být postupné.

Respirační deprese

Podobně jako jiné opioidy by se měl methadon používat s opatrností u pacientů s astmatem, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo cor pulmonale a u pacientů s velmi omezenou respirační rezervou, předchozí poruchou respiračních funkcí, hypoxií nebo hyperkapnií. I při obvyklých terapeutických dávkách pro narkotika mohou mít tyto pacienti pokles respirační aktivity při současném zvýšení resistance dýchacích cest, které mohou kulminovat v apnoe. U predisponovaných pacientů může dojít k exacerbaci stavů, jako jsou atopické projevy, preexistující astma, kožní výsev a změny krevního obrazu (eosinofilie).

Příznaky a známky předávkování a toxicity methadonu jsou prakticky shodné s morfinem, i když se říká, že methadon má větší depresivní účinek na dýchací cesty a menší sedativní účinek než ekvianalgetická dávka morfinu. Toxické dávky jsou vysoce variabilní, pravidelné použití způsobuje toleranci. Plicní edém často doprovází předávkování, zatímco na dávce závislé histaminergní vlastnosti methadonu mohou být zodpovědné za minimálně některé případy kopřivky a svědění, které jsou spojené s podáváním methadonu.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Poranění hlavy a zvýšení intrakraniálního tlaku

Respiračně depresivní účinky methadonu a jeho schopnost zvyšovat tlak cerebrospinální tekutiny mohou být významně zvýrazněny v přítomnosti poranění hlavy, jiných intrakraniálních lézí nebo preexistujícího zvýšení intrakraniálního tlaku. Opioidy dále způsobují nežádoucí účinky, které mohou zastírat klinický průběh u pacientů s poraněním hlavy. U takových pacientů se musí methadon používat s opatrností a pouze pokud je považován za nezbytný.

Methadon má potenciál zvyšovat intrakraniální tlak, zejména v případech, kdy je již zvýšený.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Misy 10 mg/ml a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Misy 10 mg/ml současně se sedativy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Je třeba opatrnosti v případě lehké nebo středně těžké poruchy funkce jater, protože tito pacienti mohou být ohroženi zvýšenou systémovou expozicí methadonu po podání více dávek. Obvyklá dávka methadonu může být dále podávána u pacientů se stabilním chronickým onemocněním jater. Pokud se vyskytne porucha funkce jater po infekci virem hepatitidy B nebo C nebo prodlouženém užívání alkoholu, musí se dávka methadonu pečlivě sledovat. Je třeba zvláštní opatrnosti při předepisování dávek větších než 50 mg.

Porucha funkce ledvin

Je třeba opatrnosti při použití methadonu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávkový interval by se měl prodloužit na minimálně 32 hodin, pokud je glomerulární filtrace (GFR) 10–50 ml/min, a minimálně 36 hodin, pokud je GFR nižší než 10 ml/min.

Gastrointestinální motilita

Opioidy včetně methadonu mohou způsobovat obtížnou zácpu, která je obzvlášť nebezpečná u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a je třeba časně zahájit opatření k zabránění vzniku zácpy.

Poruchy jater a žlučových cest

Methadon může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit riziko symptomů postihujících žlučové cesty a pankreatitidy. Proto se musí methadon podávat s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněními žlučových cest.

Hypoglykemie

V souvislosti s nadměrnou nebo zvýšenou dávkou methadonu byla zaznamenána hypoglykemie. Při zvyšování dávky se doporučuje pravidelné sledování glykemie (viz bod 4.8 a 4.9)

Adrenální nedostatečnost

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní adrenální nedostatečnost vyžadující monitorování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky adrenální nedostatečnosti mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

Snížení hladiny pohlavních hormonů a zvýšení hladiny prolaktinu

Dlouhodobé používání opioidních analgetik může být spojeno se snížením hladin pohlavních hormonů a zvýšením hladiny prolaktinu. Mezi jejich příznaky patří pokles libida, impotence nebo amenorea.

Novorozenci a děti

Vzhledem k tomu, že existuje riziko větší respirační deprese u novorozenců, není použití methadonu u dětí a dospívajících mladších než 18 let doporučeno kvůli nedostatku klinických nálezů o účinnosti a bezpečnosti.

Další varování

Děti narozené matkám, které dostávají methadon, mohou trpět příznaky z vysazení.

Methadon by se měl používat s opatrností u pacientů s konvulzivními stavy, hypothyreózou, adrenokortikální insuficiencí, hyperplazií prostaty, hypotenzí, šokem, zánětlivým nebo obstrukčním onemocněním střev nebo s myasthenia gravis.

Methadon je třeba používat s opatrností a ve snížené dávce u pacientů, kteří současně užívají jiná narkotická analgetika, celková anestetika, fenothiaziny, jiné trankvilizéry, sedativní hypnotika, tricyklická antidepresiva a jiné léky působící depresi CNS (včetně alkoholu) (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Během léčby methadonem byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*, zejména při vysokých dávkách (>100 mg/den). Methadon se má podávat s opatrností u pacientů ohrožených vznikem prodlouženého QT intervalu, např. v případě:

- anamnézy poruch srdečního vedení,
- pokročilé nebo ischemické choroby srdeční,
- onemocnění jater,
- rodinné anamnézy náhlého úmrtí,
- elektrolytových abnormalit, tzn. hypokalemie, hypomagnezemie,
- souběžné léčby látkami, které mají potenciál prodlužovat QT interval,
- souběžné léčby látkami, které mohou způsobovat elektrolytové abnormality,
- souběžné léčby inhibitory cytochromu P450 CYP3A4 (viz bod 4.5).

U pacientů léčených kombinací agonisty a antagonisty (např. buprenorfin) by se měla dávka po zahájení léčby methadonem postupně snižovat. Pokud se léčba methadonem přeruší a je plánována změna na sublinguální léčbu buprenorfinem (zejména v kombinaci s naloxonem), měla by se dávka methadonu snížit na 30 mg/den v úvodu, aby se předešlo příznakům z vysazení způsobeným buprenorfinem/naloxonem.

U pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu nebo v případě souběžné léčby látkami, které mají potenciál prodlužovat QT interval, je doporučeno monitorování EKG před léčbou methadonem s dalším EKG vyšetřením při stabilizaci dávky.

Před titrací dávky nad 100 mg/den a sedm dnů po titraci se u pacientů bez známých rizikových faktorů pro prodloužení QT intervalu doporučuje monitorování EKG.

Je třeba opatrnosti u pacientů, kteří již užívají léky působící depresi centrálního nervového systému (CNS).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sorbitolu, kapalného nekystalizujícího (E420) (což odpovídá 210 mg sorbitolu)

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být tento přípravek podán.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg benzoátu sodného (E 211) v 1 ml.

Ačkoli tento přípravek není určen pro použití u novorozenců, je důležité vědět, že zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu v důsledku přítomnosti benzoátu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Inhibitory glykoproteinu P: Methadon je substrát glykoproteinu P. Všechny léčivé přípravky, které inhibují glykoprotein P (nař. chinidin, verapamil, cyklosporin), proto mohou zvyšovat sérové koncentrace methadonu. Farmakodynamické účinky methadonu se mohou také zvýšit v důsledku zvýšeného průchodu hematoencefalickou bariérou.

Induktory enzymu CYP3A4: Methadon je substrát CYP3A4 (viz bod 5.2). Indukcí CYP3A4 se clearance methadonu zvýší a plazmatické hladiny sníží. Induktory tohoto enzymu (barbituráty, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexamethason, třezalka tečkovaná (*hypericum perforatum*)) mohou indukovat jaterní metabolismus. Například po třech týdnech léčby 600 mg efavirenzu denně se střední maximální plazmatická koncentrace a AUC snížily o 48 %, resp. 57 % u pacientů léčených methadonem (35–100 mg denně).

Důsledky indukce enzymu jsou výraznější, pokud je induktor podán po zahájení léčby methadonem. Po takových interakcích byly hlášeny abstinenci příznaky, a proto může být nutné zvýšit dávku methadonu. Pokud je léčba induktorem CYP3A4 přerušena, měla by se dávka methadonu snížit.

Souběžné podávání methadonu s metamizolem, induktorem metabolických enzymů včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací methadonu a potenciální snížení klinické účinnosti. Proto je doporučena opatrnost při souběžném podání metamizolu a methadonu; vhodným způsobem by se měla monitorovat klinická odpověď a/nebo hladiny léku.

Inhibitory enzymu CYP3A4: Methadon je substrát CYP3A4 (viz bod 5.2). Inhibicí CYP3A4 se clearance methadonu sníží. Souběžné podávání inhibitorů CYP3A4 (např. kanabinoidy, klarithromycin, delavirdin, erythromycin, ciprofloxacin, flukonazol, grapefruitová šťáva, cimetidin, itakonazol, ketokonazol, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon a telithromycin) může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace methadonu. 40–100% zvýšení poměru mezi sérovými hladinami a dávkou methadonu bylo zaznamenáno při současné léčbě fluvoxaminem. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány pacientům na udržovací léčbě methadonem, je třeba si být vědom rizika předávkování.

Kanabidiol: Současné podávání kanabidiolu může vést ke zvýšené koncentraci methadonu v plazmě.

Přípravky, které ovlivňují kyselost moči: Methadon je slabá base. Acidifikátory moči (jako je chlorid amonný a kyselina askorbová) mohou zvyšovat renální clearance methadonu. Pacientům, kteří jsou léčeni methadonem, se doporučuje vyhnout se přípravkům, které obsahují chlorid amonný.

Souběžná léčba infekce HIV: Zdá se, že některé inhibitory proteázy (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir a ritonavir/sachinavir) snižují sérové hladiny methadonu. Pokud se ritonavir podává samostatně, bylo zaznamenáno dvojnásobné AUC methadonu. Plazmatické hladiny zidovudinu (nukleozidový analog) se zvyšují s methadonem po perorálním a intravenózním podání zidovudinu. Toto je více zjevné po perorálním než po intravenózním podání zidovudinu. Tyto nálezy jsou pravděpodobně způsobené inhibicí glukuronidace zidovudinu a proto snižují jeho clearance. Během léčby methadonem musí být pacienti důkladně sledováni s ohledem na příznaky toxicity způsobené zidovudinem, protože může být nezbytné snížit dávku zidovudinu. Vzhledem k vzájemným interakcím mezi zidovudinem a methadonem (zidovudin je induktor CYP3A4), se mohou během souběžného použití vyvinout typické opioidní abstinenci příznaky (bolest hlavy, myalgie, únava a podrážděnost).

Didanosin a stavudin: Methadon oddaluje vstřebávání a zvyšuje metabolismus prvního průchodu stavudinu a didanosinu, což způsobuje sníženou biologickou dostupnost stavudinu a didanosinu.

Methadon může zdvojnásobit sérové hladiny desipraminu.

Farmakodynamické interakce

Opioidní antagonisté: Naloxon a naltrexon působí proti účinkům methadonu a indukují abstinenci. Podobně působící buprenorfin může vyvolat příznaky z vysazení.

Látky tlumící CNS: Léčivé přípravky se sedativním účinkem na centrální nervový systém mohou vést k prohloubení respirační deprese, hypotenzi, silné sedaci nebo komatu, proto může být nutné snížit dávku jednoho nebo obou léčivých přípravků. Při léčbě methadonem způsobuje pomalu eliminovaný methadon vznik

pomalé tolerance a každé zvýšení dávky může po 1–2 týdnech vést ke zvýraznění příznaků deprese dýchání. Jsou proto nutné opatrné úpravy dávky a dávka by se měla zvýšit postupně při důkladném sledování.

Anestetika, sedativa-hypnotika (včetně barbiturátů, chloralhydrátu a chlormethiazolu), anxiolytické fenothiaziny, antipsychotika a tricyklická antidepresiva mohou při současném použití zvyšovat celkové depresivní účinky methadonu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Antipsychotika mohou zvyšovat sedativní účinky a hypotenzní účinky methadonu.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Gabapentinoidy: současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Inhibice peristaltiky: Souběžné použití methadonu a léčivých přípravků inhibujících peristaltiku (loperamid a difenoxylát) mohou způsobit závažnou zácpu a zvýšení depresivních účinků na CNS. Opioidní analgetika v kombinaci s antimuskarinovými léky mohou způsobovat těžkou zácpu nebo paralytický ileus, zejména při dlouhodobém používání.

Prodloužení intervalu QT: Methadon by se neměl kombinovat s léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval, jako jsou antiarytmika (sotalol, amiodaron a flekainid), antipsychotika (thioridazin, haloperidol, sertindol a fenotiaziny), antidepresiva (paroxetin, sertralin) nebo antibiotika (erythromycin, clarithromycin).

Serotonergní léky: Serotonergní syndrom se může vyskytnout při současném podávání methadonu s petidinem, inhibitory monoaminooxidázy (MAO) a serotonergními látkami, jako jsou selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva (TCA). Mezi příznaky serotoninového syndromu mohou patřit změny psychického stavu, autonomní nestabilita, neuromuskulární abnormality nebo gastrointestinální příznaky.

Inhibitory MAO: Souběžné podávání inhibitorů MAO může způsobit zvýraznění inhibice CNS, závažnou hypotonii anebo apnoe. Methadon se nesmí kombinovat s inhibitory MAO a nesmí se podávat dva týdny po takové léčbě (viz bod 4.3).

Analgetika

Pacienti s udržovací léčbou na stabilní dávce methadonu, u nichž dojde k fyzickému traumatu, pooperační bolesti nebo jiným příčinám akutní bolesti, nemohou očekávat analgezii ze stabilní dávky methadonových režimů. Takoví pacienti by měli dostávat analgetika, včetně opioidů, které by byly indikovány u jiných pacientů, u nichž se vyskytly podobné nociceptivní stimuly. V důsledku tolerance opioidů indukované methadonem, budou v případě, že jsou opioidy nutné pro léčbu akutní bolesti u pacientů na methadonu, potřebné vyšší anebo častější dávky, než by bylo nutné pro jiné pacienty bez tolerance.

Diagnostické/laboratorní interakce

Studie vyprazdňování žaludku

Opioidní analgetika mohou oddálit vyprazdňování žaludku a tím způsobit neplatné výsledky testu.

Hepatobiliární zobrazovací metoda používající technecium-(99mTc) disofenin

Může dojít k blokaci dodávky technecia-(99mTc) disofeninu do tenkého střeva, protože opioidní analgetika mohou způsobovat konstrikci Oddiho sfinkteru a zvýšení tlaku v biliárních cestách. Tyto účinky způsobují oddálení zobrazení a tím mohou napodobovat obstrukci ductus hepaticus communis.

Tlak cerebrospinální tekutiny

Tlak cerebrospinální tekutiny může být zvýšený. Účinek je sekundární k retenci oxidu uhličitého indukované depresi dýchání.

Plazmatická amyláza nebo lipáza

Hladiny plazmatické amylázy nebo lipázy se mohou zvýšit, protože opioidní analgetika mohou způsobovat kontrakci Oddiho sfinkteru a zvýšení tlaku v biliárním traktu. Diagnostická užitečnost stanovení těchto enzymů může být narušena po dobu až 24 hodin po podání léčiva.

Vyšetření moči

Methadon může modifikovat testy moči a způsobit pozitivní výsledek při dopingové kontrole.

Těhotenské testy

Methadon může interferovat s močovými testy na těhotenství.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Methadon podaný těhotným ženám k léčbě závislosti na opioidech má potenciál způsobit několik nežádoucích účinků u plodu a novorozence. Příznaky z vysazení nebo deprese dýchání se mohou objevit u novorozenců matek, které byly léčené methadonem chronicky během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Některé observační studie uvádějí kongenitální malformace a neurovývojové poruchy u dětí narozených ženám, které byly během těhotenství léčeny methadonem kvůli poruše z užívání opioidů. Avšak vzhledem k omezením studií a zkreslujícímu vlivu mateřských, rodinných a sociálně environmentálních faktorů spojených s poruchami z užívání opioidů nelze učinit žádné závěry ohledně vlivu methadonu.

Je třeba provést pečlivé hodnocení poměru rizika a přínosu před podáním těhotným ženám kvůli možnosti nežádoucích účinků na plod a novorozence zahrnujícím depresi dýchání, nízkou porodní hmotnost, syndrom z vysazení u novorozence a zvýšený výskyt potratů. Aby se však minimalizovalo poškození plodu, musí se během těhotenství zajistit adekvátní substituce a prevence příznaků z vysazení.

Pokud dojde ke vzniku příznaků z vysazení, může být nutné zvýšit dávku methadonu. Během těhotenství byly hlášeny zvýšené hodnoty clearance a snížené plazmatické hladiny. S ohledem na dobré prospívání plodu je možné doporučit rozdělení denní dávky, aby se zabránilo vysokým maximálním plazmatickým koncentracím a aby došlo ke kompenzaci zrychleného rozkládání methadonu, čímž se zabrání příznakům z vysazení. Redukce dávky nebo vysazení léku během těhotenství se musí vždy provádět za bedlivého sledování matky a pouze po přísném zhodnocení poměru rizika a přínosu. Vysazení léku u novorozence se musí provádět na příslušné jednotce intenzivní péče pro děti, protože léčba methadonem může vést k návyku a závislosti plodu, stejně jako k příznakům z vysazení u novorozenců, což si vyžaduje léčbu. Přibližně 60–80 % novorozenců vyžaduje léčbu s hospitalizací z důvodu novorozeneckého abstinčního syndromu. Během 1–2 týdnů po narození může být nutná úprava dávky (zejména snížení dávky).

Nedoporučuje se použití perorálního roztoku methadonu těsně před a během porodu kvůli riziku deprese dýchání u novorozence.

Kojení

Methadon se v nízkých hladinách vylučuje do mateřského mléka. Při rozhodnutí o doporučení kojení je třeba zvážit stanovisko odborného lékaře a zohlednit, zda žena užívá stabilní udržovací dávku methadonu a zda pokračuje v užívání nedovolených látek. Pokud je zvažováno kojení, má být dávka methadonu co nejnížší. Předepisující lékaři mají kojící ženu upozornit, aby sledovala kojence z hlediska sedativních účinků a obtíží

s dýcháním a v případě jejich výskytu vyhledala okamžitou lékařskou pomoc. I když množství methadonu vyloučeného do mateřského mléka není dostatečné pro úplné potlačení příznaků z vysazení u kojených dětí, může oslabit závažnost novorozeneckého abstinčního syndromu. Pokud je třeba přerušit kojení, má se tak učinit postupně, protože při náhlém odstavení by mohlo u kojence dojít k zesílení abstinčních příznaků.

Fertilita

Nezdá se, že by methadon narušoval fertilitu u žen.

Studie u mužů v udržovacím methadonovém programu ukázaly, že methadon snižuje sérovou hladinu testosteronu a významně potlačuje objem ejakulátu a motilitu spermií. Počty spermií u subjektů na methadonu byly dvakrát tak vysoké jako u kontrol, ale to odráželo nedostatečné zředění seminálními sekrety.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methadon má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje během léčby a po ní, protože může způsobovat ospalost a snižovat pozornost. Čas, po kterém lze v takových činnostech bezpečně pokračovat, je extrémně závislý na pacientovi a je nutné, aby rozhodnutí provedl lékař.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky methadonu jsou obecně stejné jako u jiných opioidů. Nejčastěji se vyskytla nauzea a zvracení, které byly pozorovány u asi 20 % pacientů, kteří podstupují ambulantní léčbou methadonem, kdy je lékařská kontrola často neuspokojivá.

Dlouhodobé užívání methadonu může způsobovat závislost podobnou morfinu. Abstinční syndromy jsou podobné těm, které byly zaznamenány u morfinu a heroinu, jsou však méně intenzivní a trvají déle.

Nejzávažnější nežádoucí účinek methadonu je deprese dýchání, která se může objevit během stabilizační fáze. Objevily se případy apnoe, šoku a srdeční zástavy.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů. Tyto reakce jsou častěji pozorovány u jedinců, kteří netolerují opioidy. Frekvenční kategorie jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třída orgánového systému (MedDRA) | Frekvence | Nežádoucí příhoda |
|--|------------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Není známo | Reverzibilní trombocytopenie byla hlášena u pacientů s chronickou hepatitidou, kteří jsou závislí na opioidech. |
| Endokrinní poruchy | Není známo | Zvýšené hladiny prolaktinu při dlouhodobém podávání |
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté | Retence tekutin |
| | Není známo | Anorexie, hypokalemie, hypomagnezemie, hypoglykemie |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Euforie, halucinace |
| | Méně časté | Dysforie, agitace, insomnie, desorientace, snížené libido |

| | | |
|--|-------------|--|
| | Není známo | Závislost |
| Poruchy nervového systému | Časté | Sedace |
| | Méně časté | Bolest hlavy, synkopa |
| Poruchy oka | Časté | Rozmazané vidění, mióza, suchost očí |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Vertigo |
| | Není známo | Ztráta sluchu |
| Srdeční poruchy | Vzácné | Bradykardie, palpitace, případy prodlouženého QT intervalu a torsade de pointes byly hlášeny zejména u vysokých dávek methadonu. |
| Cévní poruchy | Méně časté | Zrudnutí obličeje, hypotenze |
| | Vzácné | Šok |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Méně časté | Plicní edém, exacerbace astmatu, suchost nosu, respirační deprese, zejména u velkých dávek |
| | Vzácné | Dechová zástava |
| | Není známo | Syndrom centrální spánkové apnoe |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Nauzea, zvracení |
| | Časté | Zácpa |
| | Méně časté | Xerostomie, glositida |
| | Vzácné | Snížená pohyblivost střev (ileus) |
| | Není známo | Akutní pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | Méně časté | Dyskineze žlučových cest |
| | Není známo | Dysfunkce Oddiho svěrače |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Časté | Přechodná vyrážka, pocení. |
| | Méně časté | Pruritus, kopřivka, jiná vyrážka a ve velmi vzácných případech krvácivá kopřivka |

| | | |
|---|------------|--|
| Poruchy ledvin a močových cest | Méně časté | Retence moči, antidiuretické účinky |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Méně časté | Snížená potence, galaktorea, dysmenorea a amenorea |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Časté | Únava, ospalost |
| | Méně časté | Otok dolních končetin, astenie, edém, hypotermie |
| Vyšetření | Časté | Zvýšení tělesné hmotnosti |

Při dlouhodobém užívání methadonu jako udržovací léčby postupně a progresivně odeznívají nežádoucí účinky během období několika týdnů, může však často přetrvávat zácpa a pocení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Závažné předávkování je charakterizováno depresí dýchání, extrémní somnolencí progredující v stupor nebo koma, maximálním zúžením zornic, ochablostí kosterního svalstva, chladnou a opocnou kůží a někdy bradykardií a hypotenzí. Byla hlášena hypoglykemie. Při závažném předávkování, obzvláště intravenózní cestou, se může objevit apnoe, cirkulační kolaps, srdeční zástava a úmrtí. Při předávkování methadonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Léčba

Je třeba zajistit průchodné dýchací cesty a asistovanou nebo kontrolovanou ventilaci. Může být nezbytné podat antagonisty narkotik, ale je třeba si pamatovat, že methadon je dlouhodobě působící depresivum (36 až 48 hodin), zatímco antagonisté působí po dobu 1 až 3 hodiny, takže léčba antagonisty musí být dle potřeby opakována. Antagonista by se však neměl podávat, pokud chybí klinicky významné známky respirační nebo kardiovaskulární deprese. Doporučuje se podání naloxonu.

Měly by se dle indikací použít opatření jako je podání kyslíku, intravenózních tekutin, vazopresorů a dalších podpůrných opatření. U osoby, která je fyzicky závislá na narkoticích, vyvolá podání obvyklé dávky antagonistů narkotik akutní syndrom z vysazení. Použití antagonisty u takové osoby je třeba se dle možnosti vyhnout, ale pokud se musí použít k léčbě závažné respirační deprese, měl by se přípravek podávat s velkou opatrností.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lék používaný při závislosti na opioidech
ATC kód: N07BC02

Mechanismus účinku

Methadon je silný opioidní agonista s účinky převážně na μ receptor. Analgetická aktivita racemátu je téměř zcela důsledkem *l*-isomeru, který je alespoň 10krát silnější jako analgetikum než *d*-isomer. *d*-isomeru chybí významná respirační depresivní aktivita, ale nemá antitusické účinky. Methadon má také určitou agonistickou aktivitu na κ a δ opiátové receptory.

Farmakodynamické účinky

Tyto účinky působí analgezií, depresi dýchání, tlumí kašel, nauzeu a zvracení (prostřednictvím účinku na chemoreceptorovou spouštěcí zónu) a způsobují zácpu. Účinek na jádro nervus oculomotorius a snad na opioidní receptory v pupilárních svalech způsobuje zúžení zornice.

Všechny tyto účinky jsou reverzibilní působením naloxonu s hodnotou pA_2 podobnou jeho anti-antagonismu morfinem. Podobně jako mnoho základních látek vstupuje methadon do žírných buněk a uvolňuje histamin neimunologickým mechanismem. Způsobuje syndrom závislosti morfinového typu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Methadon je jedním z opioidů více rozpustných v tucích a dobře se vstřebává z gastrointestinálního traktu, ale podléhá celkem rozsáhlému metabolismu prvního průchodu. Biologická dostupnost je více než 80 %. Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy během 5–7 dnů.

Distribuce

Methadon se váže na albumin a jiné plazmatické proteiny a na tkáňové proteiny (pravděpodobně lipoproteiny), jejichž koncentrace v plicích, játrech a ledvinách je mnohem vyšší než v krvi. Farmakokinetika methadonu je neobvyklá v tom, že se výrazně váže na tkáňové proteiny a má vcelku pomalý přechod mezi některými částmi tohoto tkáňového rezervoáru a plazmou. Methadon se vylučuje potem a nachází se ve slinách, mateřském mléku a pupečnickové krvi.

Biotransformace

Metabolismus methadonu je katalyzován primárně CYP3A4, ale v malé míře se také zapojují CYP2D6 a CYP2B6. Metabolismus probíhá převážně N-demetylací, která produkuje nejdůležitější metabolity: 2-ethylidin, 1,5-dimethyl-3,3-difenylypyrrolidin (EDDP) a 2-ethyl-5-methyl-3,3-difenylyl-1-pyrrolidin (EMDP), které jsou oba inaktivní. Také do určité míry dochází k hydroxylaci na methadol, kterou následuje N-demetylace na normethadol. Současně dochází k dalším metabolickým reakcím a je známo alespoň osm dalších metabolitů.

Eliminace

Poločas po jedné perorální dávce je 12–18 hodin (průměr 15), což částečně odráží distribuci do tkáňových úložišť a také metabolickou a renální clearance. Při pravidelných dávkách je již tkáňový rezervoár částečně naplněn, a proto je poločas prodloužen na 13–47 hodin (průměr 25), což odráží pouze clearance.

Methadon a jeho metabolity jsou vylučovány v různé míře do stolice a moči. Vylučování methadonu je významně zvýšené okyselením moči. Asi 30 % dávky je vylučováno do stolice, ale toto procento se obvykle sníží při vyšších dávkách. Asi 75 % celkové eliminace je v nekonjugované formě.

Zvláštní populace

Neexistují žádné významné rozdíly ve farmakokinetice mezi muži a ženami. Clearance methadonu je snížena pouze v určité míře u starších osob (> 65 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U myší snižuje methadon hladiny estriolu a FSH s následným zvýšením resorpčních míst a snížením implantačních míst, zatímco podávání methadonu samcům krys před pářením vede k nežádoucím účinkům na jejich potomky, zejména ve snížení porodní hmotnosti a zvýšení neonatální mortality v důsledku snížených hladin LH a testosteronu. Methadon indukuje sexuální dysfunkci při sexuálním výkonu a sexuální motivaci u křečků.

Methadon ve vysokých dávkách způsoboval porodní abnormality u svišťů, křečků a myší, kdy většina zpráv udávala exencefalii a defekty centrálního nervového systému. U myší byla občas pozorována rachischisis v krční oblasti. U embryí kuřat bylo zjištěno neuzavření neurální trubice. Methadon nebyl teratogenní u krys a králíků. U krys byl také zjištěn snížený počet mladých a u štěňat byla zaznamenána zvýšená mortalita, retardace růstu, neurologické behaviorální účinky a snížená hmotnost mozku. U myší byla zaznamenána snížená osifikace prstů, sterna a lebky a snížený počet plodů v jednom vrhu. Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nekrystalizující sorbitol 70% (E420)
Glycerol (E422)
Natrium-benzoát (E211)
Monohydrát kyseliny citrónové (E330)
Brilantní modř FCF (E133)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců.

Doba použitelnosti po prvním otevření obalu: 90 dnů.

Doba použitelnosti po zředění: 14 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu při teplotě do 25 °C, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, a ne déle než 90 dnů.

Po zředění na koncentraci 1 mg/ml nebo 5 mg/ml je použitelnost 14 dnů při uchovávání v PET lahvích při teplotě do 25 °C a chráněné před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla (hydrolytické třídy III) obsahující 100 ml koncentrátu pro perorální roztok uzavřená šroubovacím uzávěrem PP 28 s PE vložkou nebo se šroubovacím uzávěrem PP 28 s PE vložkou opatřeným dětskou pojistkou a kroužkem originality a s příbalovou informací v papírové krabici.

Lahvička z hnědého skla (hydrolytické třídy III) obsahující 1 000 ml koncentrátu pro perorální roztok uzavřená šroubovacím uzávěrem PP 28 s PE vložkou nebo se šroubovacím uzávěrem PP 28 s PE vložkou opatřeným dětskou pojistkou a kroužkem originality a s příbalovou informací v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek se dodává v dávkovacích baleních, které je určeno pro použití pouze zdravotníky.

Tento přípravek by se měl před použitím ředit čistou vodou tak, aby vznikl perorální roztok methadon-hydrochloridu o koncentraci 1 mg/ml nebo 5 mg/ml.

Perorální roztok 1 mg/ml methadon-hydrochloridu se připravuje zředěním 1 dílu koncentrátu pro perorální roztok s 9 díly čisté vody (10násobné ředění).

Perorální roztok 5 mg/ml methadon-hydrochloridu se připravuje zředěním 1 dílu koncentrátu pro perorální roztok s 1 dílem čisté vody (2násobné ředění).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/449/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.11.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16.03.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2026