

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metadon Alkaloid 10 mg/ml perorální kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku (30 kapek) obsahuje methadon-chlorid 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 300 mg sorbitolu, tekutého nekrystalického (E420) (což odpovídá 210 mg sorbitolu) a 0,5 mg benzoátu sodného (E211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Silná bolest, kterou nelze ovlivnit narkotickými analgetiky, jako je bolest v terminálním stadiu malignity.

Léčba abstinčního syndromu opioidů.

Substituční terapie v léčbě závislosti na opioidech, jako součást lékařsky kontrolovaného udržovacího programu a v kombinaci s jinými léky a psychosociálními opatřeními.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Silná bolest

Podává se počáteční dávka 2,5 až 10 mg v závislosti na závažnosti bolesti. Obvyklá dávka je 5 až 10 mg. Tuto dávku lze opakovat, pokud to lékař považuje za nezbytné každých 6 až 8 hodin. Vzhledem k dlouhému poločas eliminace by měly být opakované dávky podávány s opatrností u starších pacientů nebo pacientů se závažnými zdravotními potížemi. Pro potlačení extrémně silné bolesti a v případě tolerance může být denní dávka zvýšena na 80 mg a více.

Léčba abstinčního syndromu opioidů, substituční terapie při léčbě závislosti na opioidech

Dávka se stanoví v závislosti na míře fyzické závislosti pacienta.

Dávka se podává v jedné dávce denně.

Zpočátku se podává dávka 10 až 30 mg denně. V závislosti na klinické odpovědi může být dávka zvýšena na 40-60 mg denně po dobu 1 až 2 týdnů, aby se zabránilo abstinčním příznakům nebo intoxikaci. Udržovací dávka je přibližně 60 až 100 mg denně, které se dosáhne týdenním zvyšováním

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

dávky o 10 mg za den. Neměla by být překročena dávka 120 mg denně, pokud nelze stanovit plazmatické hladiny.

Léčba by měla být přerušena postupně vždy velmi pozvolným snižováním dávky o 5 až 10 mg.

#### *Pediatrická populace*

Metadon není určen k podávání dětem.

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti, těžce nemocní a vyčerpaní pacienti a pacienti s respiračními problémy mohou být náchylnější k účinkům metadonu a měli by jim být poskytnuty nižší počáteční dávky z důvodu rizika respirační deprese. Jsou náchylnější k analgetickému účinku metadonu a nižší dávky nebo delší vzdálenosti mezi jednotlivými dávkami zajistí účinnou analgezií.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Zvláštní opatrnost je nutná při podávání metadonu pacientům s poruchou funkce jater, protože metadon je u těchto pacientů metabolizován pomalu. U pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater by měl být metadon podáván v nižší dávce, než je obvyklá doporučená dávka, a další dávkování závisí na odpovědi pacienta na podanou počáteční dávku (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je užívání metadonu kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Při podávání metadonu pacientům s poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost. Interval mezi dvěma dávkami by měl být prodloužen na nejméně 32 hodin, pokud je rychlost glomerulární filtrace (GFR) 10-50 ml/min, nebo nejméně 36 hodin, pokud je GFR nižší než 10 ml/min.

#### Způsob podání

Pro perorální podání. Metadon Alkaloid může být spolknut přímo bez ředění jinou tekutinou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na některou z pomocných látek uvedených v oddíle 6.1;
- U pacientů s akutními astmatickými záchvaty, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo srdečním onemocněním a jinými chronickými respiračními poruchami, hypoxií nebo hyperkapnií by neměl být metadon používán nebo by měl být používán s opatrností vzhledem k riziku těžké respirační deprese
- Respirační deprese
- Akutní alkoholismus
- Poranění hlavy a zvýšený intrakraniální tlak.
- Prodloužení QT intervalu, včetně dlouhého QT intervalu vrozeného syndromu.
- Současné podávání s inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) nebo do dvou týdnů po ukončení léčby
- Použití metadonu k léčbě neopioidní / drogové závislosti
- Podobně jako u jiných opioidů, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, vzhledem k možnosti urychlení portosystémové encefalopatie u těchto pacientů.
- Aplikace bezprostředně před porodem a během porodu, protože jeho dlouhodobé působení zvyšuje riziko respirační deprese u novorozence
- Aplikace pro děti.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Metadonová udržovací léčba se nedoporučuje u lidí, kteří krátkodobě užívají heroin.

#### *Závislost a tolerance*

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

Metadon je léčivý přípravek, který způsobuje závislost a jeho používání je upraveno příslušnými právními předpisy.

Metadon může způsobit závislost na morfinu. Po dlouhodobém užívání se může rozvinout psychická závislost, fyzická závislost a tolerance, a proto je nutné metadon předepisovat a podávat se stejnou opatrností jako morfin. Tolerance po vysazení rychle klesá, takže dříve tolerovaná dávka se může stát fatální.

#### *Úzkost*

Metadon používaný ve stálých udržovacích dávkách u narkomana není anxiolytický a není účinný při léčbě generalizované úzkosti. Pacienti na dlouhodobé metadonové léčbě budou reagovat na stres stejnými symptomy úzkosti jako ostatní lidé. Tyto symptomy by se neměly zaměňovat s abstinenčními příznaky metadonu, ani by se úzkost neměla léčit zvýšením dávky metadonu.

#### *Riziko současného užívání se sedativy jako jsou benzodiazepiny nebo léky příbuzné benzodiazepinům.*

Současné podávání Metadonu Alkaloid a sedativních léků, jako jsou benzodiazepiny nebo léky příbuzné benzodiazepinům, může mít za následek sedaci, respirační depresi, kóma a smrt. Vzhledem k těmto rizikům by současné předepisování těchto léků se sedativním účinkem mělo být vyhrazeno pro pacienty, pro které není jiná léčba možná. Pokud je rozhodnuto předepsat metadonový alkaloid současně se sedativy, měla by být aplikována nejnižší účinná dávka a doba léčby by měla být co nejkratší.

U těchto pacientů by měly být pečlivě sledovány známky a symptomy respirační deprese a sedace. V tomto ohledu je nutné informovat pacienty a jejich okolí o možném výskytu těchto příznaků (viz bod 4.5).

Další opatrnost je nutná v následujících případech:

#### *Poranění hlavy a zvýšený intrakraniální tlak*

Depresivní účinky metadonu na dýchání a jeho schopnost zvyšovat tlak mozkomíšního moku může být podstatně silnější, když je intrakraniální tlak již zvýšen; opioidy navíc způsobují vedlejší účinky, které mohou skrývat neurologické symptomy u pacientů s úrazem hlavy.

#### *Respirační deprese*

Respirační deprese jsou největším rizikem spojeným s užíváním metadonu.

U pacientů s akutním astmatickým záchvatem, u pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo plicním srdcem a u osob s významně sníženou respirační rezervou v důsledku stávajících respiračních poruch, hypoxie nebo hyperkapnie, mohou i obvyklé terapeutické dávky opioidů snížit citlivost dýchacího centra a zvýšit odolnost vůči dýchacím cestám až do apnoe.

#### *Náhlá příhoda břišní*

Použití metadonu nebo jiných opioidů u pacientů s náhlou příhodou břišní může zhoršit diagnózu nebo změnit klinický průběh onemocnění.

#### *Hypotenzní působení*

Užívání metadonu může způsobit těžkou hypotenzi u lidí s hypovolémií nebo u těch, kteří současně užívají léky, jako jsou fenothiaziny nebo některá anestetika.

#### *Ambulantní použití*

U ambulantních pacientů může metadon způsobit ortostatickou hypotenzi.

#### *Hypoglykémie*

Při předávkování metadonem nebo při zvyšování dávky byla pozorována hypoglykémie. Během zvyšování dávky se doporučuje pravidelné sledování hladiny cukru v krvi (viz body 4.8 a 4.9).

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

### *Použití antagonistů opioidů*

U jedinců se závislostí na opioidech může použití obvyklé dávky antagonistů opioidů vyvolat akutní abstinenci syndrom. Závažnost syndromu bude záviset na závažnosti fyzické závislosti a podávané dávce antagonisty. Je-li to možné, je nutné se u takových osob vyhnout použití opioidních antagonistů. Při léčbě těžké respirační deprese u pacientů s fyzickou závislostí se musí antagonisté aplikovat postupně, s maximální opatrností a při dávkách nižších, než je obvyklé.

### *Pacienti se zvláštním rizikem*

U starších pacientů, oslabených pacientů a pacientů s křečovými poruchami, hypotyreózou, adrenokortikální insuficiencí, hypertrofií prostaty nebo strikturou uretry, hypotenzí, šokem, myasthenia gravis a zánětlivou nebo obstrukční střevní chorobou se musí metadon používat opatrně v nižších počátečních dávkách.

Zvláštní opatrnosti je třeba věnovat použití metadonu u pacientů s feochromocytomem, protože byly hlášeny exacerbace hypertenze související s diamorfinem.

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je nutná opatrnost.

### *Poškození jaterních funkcí*

Opatrnosti je třeba v případě mírného a středně závažného poškození funkce jater, protože tito pacienti mohou být vystaveni riziku zvýšené systémové expozice metadonu po opakovaném podávání. U těchto pacientů by měl být metadon podáván v nižší dávce, než je obvyklá doporučená dávka, a další dávkování závisí na odpovědi pacienta na podanou počáteční dávku (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je užívání metadonu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti se stabilním chronickým onemocněním jater mohou pokračovat obvyklou dávkou.

V případě možného poškození funkce jater v důsledku hepatitidy B nebo C nebo dlouhodobého užívání alkoholu je nutné pečlivé sledování dávky metadonu. Předepsané dávky vyšší než 50 mg vyžadují zvláštní pozornost.

Podobně jako ostatní opioidy může metadon způsobit těžkou zácpu, která je zvláště nebezpečná u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, takže je třeba podniknout včasné opatření, aby se zabránilo zácpě.

Součástí klinického obrazu závislosti jsou i sebevražedné pokusy opioidy, zejména v kombinaci s tricyklickými antidepresivy, alkoholem a dalšími látkami ovlivňujícími centrální nervový systém.

Obecně by měl být metadon používán s opatrností a v nižších dávkách u pacientů, kteří užívají jiná opioidní analgetika, celková anestetika, fenothiaziny, jiná sedativa, hypnotika, tricyklická antidepresiva a další látky tlumící centrální nervový systém (včetně alkoholu) (viz bod 4.5).

### *Srdeční arytmie*

Případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes* byly popsány během léčby metadonem, zejména při vysokých dávkách (>100 mg/den). Metadon by měl být podáván s opatrností pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou:

- poruchy vedení srdečních vzruchů v rodinné anamnéze;
- pokročilé srdeční onemocnění nebo ischemická choroba srdeční;
- sinusová bradykardie;
- vrozené nebo získané prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3);
- nedávná kardiokonverze;
- onemocnění jater;
- náhlá smrt v rodinné anamnéze;
- poruchy elektrolytů, např. hypokalémie a hypomagnesémie;
- společné podávání s léky, které mají potenciál prodloužit QT interval (zejména některá antiarytmika, neuroleptika, antibiotika, antidepresiva a antihistaminika);

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

- současné užívání s léky, které mohou způsobit poruchy elektrolytů;
- souběžné podávání s inhibitory cytochromu P450 CYP3A4 (viz bod 4.5);
- věk nad 65 let;
- ženské pohlaví.

U pacientů s rozpoznaným rizikovým faktorem pro prodloužení QT intervalu se doporučuje před zahájením léčby metadonem provést EKG a provést další testy EKG během procedury stabilizace dávky.

Doporučuje se také sledovat EKG u pacientů bez rozpoznaných rizikových faktorů pro prodloužení QT intervalu před titrací dávky nad 100 mg/den a 7 dní po titraci.

#### *Serotoninový syndrom*

U pacientů současně se serotoninergními léky (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv). Příznaky se obvykle objevují během několika hodin až několika dnů současného podávání, ale mohou se objevit později, zejména po zvýšení dávky. Pokud je podezření na serotoninový syndrom, je třeba léčbu opioidy a/nebo serotoninergními léčivy přerušit. Pokud je léčba současně klinicky odůvodněna, doporučuje se vhodné sledování pacienta (viz bod 4.5).

Metadon je kontraindikován u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) nebo do 14 dnů od ukončení jejich užívání (viz bod 4.3).

#### *Adrenální insuficience*

Opioidy mohou způsobit reverzibilní adrenální insuficienci vyžadující monitorování a substituční terapii glukokortikoidy. Konkrétně léčba opioidy může vést k akutnímu potlačení sekrece ACTH (adrenokortikotropního hormonu), což může vést ke snížení hladin cirkulujícího kortizolu a potenciálně hypokortikalismu. Příznaky adrenální insuficience mohou zahrnovat nevolnost, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak. Pokud je podezření na nedostatečnost nadledvin, mělo by být co nejdříve potvrzeno diagnostickými testy. Pacient by měl být léčen fyziologickými substitučními dávkami kortikosteroidů a opioidy by měly být vysazeny, aby bylo možné obnovit funkci nadledvin.

#### *Snížené hladiny pohlavních hormonů a zvýšené hladiny prolaktinu*

Dlouhodobé užívání opioidů může být spojeno se sníženými hladinami pohlavních hormonů a zvýšenou hladinou prolaktinu. Mezi příznaky patří snížené libido, impotence, orgasmické poruchy, amenorea nebo neplodnost.

#### *Grapefruitová šťáva*

Grapefruitová šťáva zvyšuje biologickou dostupnost metadonu (viz bod 4.5).

Pacienti by měli být poučeni, že tento lék obsahuje metadon a může pozitivně ovlivnit antidopingové testy.

Metadon může ovlivnit výsledky těhotenských testů moči k určení těhotenství.

Metadon Alkaloid perorální kapky obsahují sorbitol, tekutý, nekystalický (E420). Jeden ml roztoku obsahuje 300 mg sorbitolu, tekutého, nekystalického, což odpovídá 210 mg sorbitolu.

Je třeba zvážit aditivní účinek současně podávaných léčiv obsahujících sorbitol (nebo fruktózu) a podávání sorbitolu (nebo fruktózy) v dietě. Obsah sorbitolu při perorálním podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků pro perorální podání.

Pacienti s dědičným nedostatkem fruktózy by neměli tento přípravek užívat.

Metadon Alkaloid perorální kapky obsahují benzoát sodný (E 211). 1 ml roztoku obsahuje 0,5 mg benzoátu sodného. Ačkoliv tento lék není používán u kojenců, je nutné vědět, že zvýšení bilirubinu v krvi po jeho oddělení od albuminu v důsledku přítomnosti benzoátové soli může zvýšit neonatální žloutenku, která může proniknout do kerikerusu (likvidace nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na ml roztoku, tj. zanedbatelné množství sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### *Farmakokinetické interakce*

Inhibitory P-glykoprotein: metadon je p-glykoproteinový substrát. Všechny léčivé přípravky, které inhibují p-glykoprotein (např. chinidin, verapamil, cyklosporin), by proto mohly zvýšit sérové koncentrace metadonu.

Induktory izoenzymů CYP3A4: induktory tohoto izoenzymu (barbituráty, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, spironolakton, dexamethason, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) mohou zvýšit metabolismus metadonu v játrech. Toto zvýšení metabolismu metadonu může být ještě výraznější, pokud je induktor přidán po zahájení léčby metadonem. Byly hlášeny případy abstinčních příznaků po takových interakcích, které vyvolaly nutnost zvýšit dávku metadonu. Pokud je léčba léky indukovanými CYP3A4 přerušena, musí být dávka metadonu snížena.

Současné užívání metadonu s metamizolem, který indukuje metabolické enzymy, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací metadonu a potenciálně snížit jeho klinickou účinnost. Proto se při současném užívání metamizolu a metadonu doporučuje opatrnost; podle potřeby by měla být monitorována klinická odpověď a/nebo hladina léku.

Inhibitory izoenzymů CYP3A4: interakce mezi metadonem a kanabinoidy (marihuana, tráva, marica, konopí) je možná díky běžné cestě rozkladu izoenzymy CYP3A4. Interakce může vést ke změně nebo nepředvídatelnému metabolismu.

Předpokládá se, že existuje interakce mezi klarithromycinem a metadonem, jakož i interakce mezi erytromycinem a metadonem, a to v důsledku silné inhibice enzymu CYP3A4 erythromycinem a klaritromycinem. Klarithromycin a erythromycin mohou zvyšovat hladinu metadonu v séru a/nebo zvyšovat aktivitu metadonu.

Delavirdin může zvyšovat hladinu metadonu v séru.

Současné užívání metadonu a ciprofloxacinu může vést k sedaci, zmatenosti a respirační depresi.

Bylo prokázáno, že flukonazol mění metadonovou kinetiku. Po čtrnácti dnech užívání flukonazolu v dávce 200 mg denně se povrch pod křivkou (AUC) metadonu v séru zvýšil o 35 % a průměrné maximální a nejnižší koncentrace o 27 % a 48 %, zatímco perorální clearance se snížila o 24 %. Přestože pacienti byli vystaveni zvýšeným koncentracím metadonu, nevykazovali známky předávkování metadonem. Přesný důvod této interakce není zcela objasněn, ale nejpravděpodobnějším vysvětlením je, že flukonazol inhibuje metabolismus metadonu, protože inhibuje několik enzymů CYP, včetně CYP3A4.

Předpokládá se, že interakce mezi ketokonazolem a metadonem může nastat v důsledku inhibice enzymu CYP3A4, což může zvýšit hladinu metadonu v séru a / nebo zvýšit aktivitu metadonu.

Vzhledem k rozsáhlému metabolismu jaterního systému cytochromu CYP3A4 může itrakonazol interagovat s jinými léčivými přípravky metabolizovanými touto cestou. Itrakonazol může snížit eliminaci léků metabolizovaných CYP3A4, což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit a/nebo prodloužit jak terapeutické účinky, tak vedlejší účinky těchto léčiv.

Existují zprávy, že antidepresiva (např. fluvoxamin a fluoxetin) mohou zvyšovat sérové hladiny metadonu.

Paroxetin je silný inhibitor enzymu CYP2D6; při dávce 20 mg denně významně zvýšily koncentrace (R) -metadonu ve skupině osmi metabolizátorů s rychlým CYP2D6 v průměru o 32 %.

Bylo prokázáno, že fluvoxamin zvyšuje plazmatické koncentrace obou enantiomerů metadonu. Důvodem je, že fluvoxamin může inhibovat jaterní metabolismus metadonu prostřednictvím izoenzymů



**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

CYP3A4, jak bylo potvrzeno ve studiích in vitro. Dostupné informace naznačují, že při zahájení nebo ukončení léčby fluvoxaminem je nutné sledovat metadonové pacienty, aby bylo možné dávku metadonu upravit.

Sertralin může inhibovat metabolismus metadonu během prvních několika týdnů současného podávání. Nefazodon je silný inhibitor enzymu CYP3A4 v játrech. Nebylo provedeno žádné souběžné použití metadonu a nefazodonu, ale interakce se předpokládá v důsledku inhibice enzymu CYP3A4, což může zvýšit hladinu metadonu v séru a / nebo zvýšit aktivitu metadonu.

Grapefruitová šťáva vykazovala inhibiční účinky na CYP3A4 a P-glykoprotein na střevní úrovni. Užívání grapefruitové šťávy je spojeno s mírným zvýšením biologické dostupnosti metadonu, ale u některých pacientů nelze vyloučit mnohem silnější účinky, a proto se pití grapefruitové šťávy během léčby metadonem nedoporučuje.

Při současném užívání metadonu a antagonistů receptoru histaminu H<sub>2</sub>, jako je cimetidin, byly hlášeny potíže s dýcháním následované zmateností a svalovými záškuby.

Didanosin a stavudin: Metadon snižuje AUC a maximální koncentraci (C<sub>max</sub>) didanosinu a stavudin, snižuje biologickou dostupnost těchto léčiv. Metadon může dále zpomalit absorpci a zvýšení metabolismu prvního průchodu těchto léčiv.

Zidovudin: Metadon zvyšuje plazmatickou koncentraci zidovudinu po perorálním a intravenózním podání a způsobuje zvýšení AUC zidovudinu po perorálním podání více než po intravenózním podání. Tyto účinky jsou způsobeny inhibicí glukuronidace zidovudinu a jeho působení sníženou renální clearancí. Během léčby metadonem by měli být pacienti sledováni pro možné toxické účinky zidovudinu, které mohou vyžadovat snížení dávky. U pacientů, kteří užívají oba léky, se mohou vyvinout typické abstinenční příznaky opioidů (bolest hlavy, myalgie, únava a podrážděnost).

Inhibitory virové proteázy: inhibitory proteázy (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir a ritonavir/sachinavir) mohou inhibovat metabolismus metadonu; Došlo k významným reakcím ritonaviru.

Abakavir: Devatenáct pacientů na začátku programu metadonové léčby dostalo jednu dávku abakaviru (600 mg) a začalo užívat metadon. Po 14 dnech začali dostávat souběžně abakavir a metadon po dobu dalších 14 dnů. Výsledky ukázaly statisticky významné zvýšení (23 %) clearance metadonu za posledních 14 dní, ale nedošlo k žádným změnám v době do dosažení maximální koncentrace nebo poločas eliminace. Kromě toho bylo pozorováno významné snížení (34 %) maximální koncentrace a prodloužení (67 %) období na maximální koncentrace abakaviru během prvních 14 dnů.

Podávání abakaviru a amprenaviru u pěti závislých léčených metadonem mělo za následek střední snížení počáteční koncentrace metadonu na 35 %, přičemž vedlejší účinky byly slučitelné s abstinenčními reakcemi u dvou pacientů.

Efavirenz: Tento lék indukují metabolismus metadonu prostřednictvím cytochromu CYP3A4. Po třech týdnech efavirenu byla průměrná maximální koncentrace metadonu snížena o 48 % a AUC o 57 %. Pokud je přidán k léčbě pacientů léčených metadonem, může efavirenz způsobit abstinenční syndrom obvykle začíná po dvou týdnech léčby efavirenzem, ale může trvat až 28 dní.

Proto může být nezbytné upravit dávku metadonu.

Nevirapin: Nevirapin indukují metabolismus metadonu prostřednictvím rodiny cytochromu P450. Současné podávání nevirapinu a metadonu u 21 osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV) významně snížila AUC metadonu v průměru o 41 %. Pokud je metadon podáván s nevirapinem, je odůvodněné upravit dávku metadonu.

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

Látky, které zvyšují kyselost moči: metadon je slabá báze. Látky, které zvyšují kyselost moči (chlorid amonný), mohou zvyšovat clearanci metadonu ledvinami. V takové situaci by měla být dávka metadonu zvýšena.

#### *Farmakodynamické interakce*

Agonisté/antagonisté opioidů: naloxon a naltrexon mají antagonistické účinky na metadon a antagonisty a mohou způsobit abstinenci syndrom.

Buprenorfin, butorfanol, nalbufin a pentazocin mohou částečně blokovat analgezií a posilovat respirační deprese a deprese centrálního nervového systému (CNS) způsobené metadonem. Při použití v kombinaci s metadonem mohou způsobovat a zhoršovat neurologické, respirační a hypotenzi účinky. Aditivní nebo antagonistické účinky závisí na dávce metadonu a jsou častější, pokud je dávka metadonu nízká nebo středně vysoká. Tyto léky mohou u pacientů na chronické terapii způsobit abstinenci syndrom.

Látky tlumící CNS: léky s depresivní aktivitou na CNS mohou zvýšit respirační deprese a hypotenzi, což může vyžadovat snížení dávky jednoho nebo obou léčiv.

Celková anestetika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, anxiolytika a tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat depresivní účinek a antipsychotickou sedaci a hypotenzi účinky metadonu při současném užívání.

Sedativní léčiva, jako jsou benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům: současné užívání opioidů a sedativních léčiv, jako jsou benzodiazepiny nebo léky související s benzodiazepinem, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, komatu a smrti v důsledku aditivních depresivních účinků na CNS. Dávka a trvání současného podávání by měly být omezeny (viz bod 4.4).

Serotoninergní léčiva: Serotoninový syndrom se může objevit při současném užívání metadonu s pethidinem, inhibitory monoaminoxidázy a léky působícími na serotonin, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI). Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky (viz bod 4.4).

Inhibitory MAO: současné podávání inhibitorů MAO a metadonu může vést k inhibici centrálního nervového systému, těžké hypotonii a / nebo apnoe. Současné podávání a podávání do 2 týdnů po vysazení inhibitoru MAO je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Léky, které prodlužují QT interval: metadon by neměl být podáván současně s léky, které mohou prodloužit QT interval, jako jsou antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsychotika (thioridazin, haloperidol, fenothiaziny), antidepresiva (paroxetin, sertralin) a makrolidová antibiotika (erytromycin klarithromycin) (viz body 4.3 a 4.4).

Antidiaroiika: současné užívání metadonu a protiprůjmových léků (difenoxylát a loperamid) může způsobit těžkou zácpu a zvýšit deprese CNS. Opioidní analgetika v kombinaci s antimuskarinovými léky mohou způsobit těžkou zácpu nebo paralytický ileus, zejména pro chronické použití.

Oktreotid: tento lék může snížit analgetické účinky metadonu a morfinu. V případě poklesu nebo ztráty účinků kontroly bolesti je třeba zvážit vysazení oktreotidu.

Alkohol: alkohol může vyvolat těžkou respirační deprese a hypotenzi.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství



**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

Neexistují žádné uspokojivé důkazy o bezpečnosti metadonu během těhotenství u lidí. Těhotné ženy se závislostí na opioidech musí být pod odborným dohledem porodnic a pediatrů se zkušenostmi s léčbou těchto pacientů. Vzhledem k možnému výskytu řady vedlejších účinků na plod a novorozence je třeba před podáním metadonu těhotným ženám pečlivě posoudit poměr přínosů a rizik. Možné nežádoucí účinky u plodu a novorozence zahrnují respirační deprese, nízkou porodní hmotnost, novorozenecký abstinenční syndrom a zvýšené riziko potratu. Při porodu hrozí u rodiček riziko gastrické stázy a aspirační pneumonie.

Vzhledem ke zvýšenému riziku respirační deprese u novorozence je užívání metadonu bezprostředně před a během porodu kontraindikováno.

#### Kojení

Metadon se v malých množstvích vylučuje do mateřského mléka. Rozhodnutí o doporučení kojení by mělo být učiněno na doporučení klinického specialisty a je třeba zvážit, zda je žena na stabilní udržovací dávce metadonu a současně užívá nedovolené látky. Pokud se uvažuje o kojení, dávka metadonu by měla být nejnižší možná. Lékaři předepisující lék by měli kojícím matkám doporučit, aby sledovaly kojence kvůli možné sedaci a potížím s dýcháním, v takovém případě okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Přestože množství metadonu vyloučeného do mateřského mléka není dostatečné k úplnému potlačení abstinenčních příznaků u kojenců na mateřském mléce, může snížit závažnost neonatálního abstinenčního syndromu. Pokud je nutné ukončit kojení, mělo by to být provedeno postupně, protože náhlé přerušování může u kojenců zvýšit abstinenční příznaky.

#### Fertilita

Dlouhodobé podávání opioidů může snížit hladinu pohlavních hormonů, což může u lidí způsobit problémy s plodností (viz bod 4.4). Studie provedené u mužů, kteří byli léčeni metadonem, ukázaly, že metadon snižuje hladiny testosteronu v séru a významně snižuje objem ejakulátu a pohyblivost spermií. Počet spermií u subjektů užívajících metadon byl dvakrát vyšší než v kontrolní skupině, ale to je odrazem nedostatečného ředění ze spermatu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Během léčby metadonem by pacienti neměli řídit ani obsluhovat stroje. Metadon může způsobit závratě a snížit bdělost a schopnost řídit. Po jak dlouhé době může pacient v těchto činnostech bezpečně pokračovat, záleží na individuálním pacientovi a musí o tom rozhodnout lékař.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky při léčbě metadonem jsou stejné jako u jiných opioidů. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou nauzea a zvracení. Dlouhodobé užívání metadonu může vést k závislosti podobné morfinům. Abstinenční syndrom je podobný abstinenčnímu syndromu, který vzniká při závislosti na morfinu a heroinu, ale má nižší intenzitu a delší trvání. Nejzávažnějším vedlejším účinkem užívání metadonu je respirační deprese, která může nastat během stabilizační fáze. Byla hlášena také apnoe, šok a srdeční zástava.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd systémových orgánů a frekvencí.

Frekvence jsou definovány jako:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Neznámé (z dostupných údajů nelze odhadnout)

### **Srdeční poruchy**

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

Vzácné: bradykardie, palpitace, hlášené případy prodlouženého intervalu QT a *torsade de pointes*, zejména při vysokých dávkách, srdeční zástava.

#### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Neznámé: reverzibilní trombocytopenie u závislých pacientů s chronickou hepatitidou.

#### **Poruchy imunitního systému**

Neznámé: anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku.

#### **Psychiatrické poruchy**

Časté: euforie, halucinace;

Méně časté: dysforie, agitovanost, nespavost, dezorientace, snížené libido.

Neznámé: drogová závislost, abstinenční syndrom.

#### **Poruchy nervového systému**

Velmi časté: točení hlavy, závratě.

Časté: sedace.

Méně časté: bolest hlavy, synkopa.

Neznámé: serotoninový syndrom (viz bod 4.4).

#### **Poruchy oka**

Časté: rozmazané vidění, mióza, suchost očí.

#### **Poruchy ucha a ušního labyrintu**

Časté: závratě.

Neznámé: ztráta sluchu.

#### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté: plicní edém, respirační deprese, exacerbace astmatu, suchost v nosu.

Vzácné: zástava dýchání.

#### **Gastrointestinální poruchy**

Velmi časté: nevolnost, zvracení.

Časté: zácpa.

Méně časté: xerostomie, glositida.

Vzácné: hypermotilita střeva (ileus).

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

Časté: zadržování tekutin;

Méně časté: anorexie;

Není známo: hypokalémie, hypomagneziémie, hypoglykémie.

#### **Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté: retence moči, potíže s močením, antidiuretický účinek.

Neznámý: metadon, stejně jako jiné opioidy, může způsobit křeče v močovém traktu.

#### **Onemocnění kůže a podkožní tkáně**

Časté: přechodná vyrážka, zvýšené pocení.

Méně časté: pruritus, kopřivka, jiné kožní reakce.

Vzácné: hemoragická kopřivka.

#### **Poruchy endokrinního systému**

Vzácné: Dlouhodobé užívání může vést k hyperprolaktinémii.

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

Neznámá: adrenální insuficience (viz bod 4.4).

### **Cévní poruchy**

Méně časté: zarudnutí, ortostatická hypotenze, hypotenze, kolaps.

Vzácné: šok.

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Méně časté: spasmus žlučvodů.

### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Méně často: impotence, dysmenorea nebo amenorea, galaktorea.

Neznámé: při dlouhodobém užívání metadonu byla hlášena gynekomastie a snížená plodnost (viz bod 4.6), sexuální dysfunkce (erektilní dysfunkce, poruchy libida, poruchy orgasmu), snížené hladiny pohlavních hormonů (viz body 4.4 a 4.6)

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Často: únava, závratě.

Méně často: edém dolních končetin, astenie, edém, hypotermie.

### **Vyšetření**

Časté: zvýšení tělesné hmotnosti.

V průběhu několika týdnů se postupně snižují vedlejší účinky, s výjimkou zácpy a zvýšeného pocení, které často přetrvává dlouhodobě.

### Abstinenční syndrom

Chronické užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické závislosti. Výskyt abstinčního syndromu může být vyvolán náhlým přerušением léčby opioidy nebo použitím antagonistů opioidů. Příznaky abstinčních příznaků, které lze pozorovat po přerušení léčby opioidy, zahrnují: bolest v těle, průjem, piloerectii, anorexii, nervozitu nebo neklid, rinorea, kýchání, třes, břišní koliku, nevolnost, poruchy spánku, nadměrné pocení a zívání, nevolnost, tachykardii a nevysvětlitelná horečka. Tyto příznaky jsou obvykle mírného charakteru v případě postupného snižování dávky a přerušení léčby.

### 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy a příznaky

Jsou podobné předávkování morfinem. Mezi příznaky závažného předávkování patří respirační selhání, extrémní ospalost, která se vyvine ve stupor nebo kóma, těžká mióza, ochablost kosterních svalů, chladná a vlhká kůže a příležitostně bradykardie a hypotenze. Byla hlášena hypoglykémie. V závažných

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

případech předávkování, zejména při intravenózním podání, se může objevit apnoe, kardiovaskulární selhání, srdeční zástava a smrt.

### Léčba

Léčba se skládá ze symptomatických opatření a používání antidot. Je nutné zajistit průchod dýchacích cest a v případě potřeby zajistit asistovanou nebo řízenou ventilaci. Může být nutné použít antagonisty opioidů, ale je třeba mít na paměti, že metadon má delší poločas eliminace (36–48 hodin) než antagonisté opioidů (1–3 hodiny), proto je nutné jejich použití podle potřeby opakovat. Antagonista by se neměl používat, pokud nedochází ke klinicky významné respirační nebo srdeční depresi. Doporučuje se použití naloxonu.

Podle indikace se podává kyslík, intravenózní tekutina, vazokonstriktory a další podpůrná opatření. U jedinců s opioidní závislostí na léku způsobí použití obvyklé dávky opioidních antagonistů akutní abstinenci syndrom; je třeba se vyvarovat použití antagonisty u takové osoby, ale pokud má být antagonist použit k léčbě respirační deprese, měl by být používán s velkou opatrností.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva působící na CNS; léky používané v závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC02

Metadon chlorid je syntetický derivát difenylheptanu a je opioidním agonistou, který působí především na  $\mu$ -receptory. V porovnání s morfinem je jeho působení 3-4x silnější. Metadon se selektivně váže na specifické opioidní receptory v mozku (limbický systém, thalamus, striatum, hypothalamus, mesencefalon a mícha) a mění citlivost na bolest stimulací endogenního systému. Jeho centrální účinek má také za následek sedaci, respirační depresi, inhibici centra kašle, miózu, zvracení, sníženou diurézu. Periferní působení metadonu vede ke zvýšení tonusu hladkého svalstva vedoucího ke snížení gastrointestinální peristaltiky.

Analgetický účinek metadonu začíná asi 30-60 minut po perorálním podání. Trvání účinku u netolerantních pacientů je přibližně 4-6 hodin; vzrůstá po opakovaném podání v důsledku akumulace metadonu nebo aktivních metabolitů a trvá přibližně 22–48 hodin po perorálním podání pacientům s udržováním metadonu. Protože k akumulaci dochází po opakovaných dávkách, může být účinek prodloužen, ale může se také snižovat s vývojem tolerance. Jedna dávka metadonu má méně sedativní účinek než jediná dávka morfinu. Při nepřetržitém podávání může metadon vést ke zkřížené toleranci vůči euforickému účinku jiných opioidních léčiv, a tím snížit touhu pacientů po těchto lécích. Nahrazení morfinu nebo jiných opioidů metadonem snižuje zácpu a potřebu laxativ.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Metadon se po perorálním podání rychle vstřebává a má vysokou biologickou dostupnost (přibližně 80 %). Účinných plazmatických koncentrací je dosaženo za 30 minut a maxima za 4 hodiny.

#### Distribuce

Metadon podléhá významné tkáňové distribuci (distribuční objem je 4,0 l/kg). Nižších koncentrací je dosaženo v krvi a mozku a více v ledvinách, slezině, játrech a plicích. Jeho vazba na plazmatické proteiny je 60-90 %, hlavním plazmatickým vazebným proteinem je Alfakyselý glykoprotein. Metadon se silně váže na proteiny v různých tkáních, zejména v mozku, což vysvětluje jeho kumulativní účinek a pomalou eliminaci. Metadon prochází placentární bariérou.

#### Biotransformace

Metadon je metabolizován hlavně v játrech; léčivo je podrobena N-demethylaci (v hlavním metabolitu 2-ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-difenylpyrrolidinu a sekundárním 2-ethyl-3,3-difenyl-5-methylpyrrolidinu), který je převážně zprostředkován enzymem CYP3A4, ale jinými izoenzymy

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

CYP450 jsou zahrnuty v menším rozsahu (například CYP2D6, CYP2B6 a CYP1A2). Neexistuje žádná konjugace. Byly popsány další metabolity, včetně metadolu a normetadolu. Játra mohou sloužit k uložení nezměněného metadonu, kde se váže nespecificky a uvolňuje se většinou nezměněný.

### Eliminace

Eliminační poločas metadonu se významně liší (rozsah 15-60 hodin s průměrem 25 hodin). Po podání jednorázové perorální dávky 15 mg se 25 % vyloučí močí během prvních 24 hodin a více než 25 % během dalších 72 hodin. Malé množství metadonu se vylučuje v nezměněné podobě močí.

Metadon je vylučován glomerulární filtrací a vystaven renální reabsorpci. Metadonová reabsorpce je snížena, když je pH moči nízké, tj. čím nižší je pH moči, tím vyšší je clearance. Vylučování metadonu a jeho metabolitů močí je závislé na dávce a je hlavní cestou vylučování pouze u denních dávek do 55 mg. Metadonové metabolity se vylučují jak stolicí, tak žlučí. U některých pacientů byl metadon a jeden z jeho metabolitů pozorován v potu ve vyšším množství než v moči.

## **5.3 Neklinické údaje o bezpečnosti**

Reprodukční toxicita: vývojové abnormality centrálního nervového systému byly hlášeny v nestandardních studiích u křečků a myši s vysokou dávkou v časném stadiu těhotenství.

Karcinogenita: nestandardní dlouhodobé studie karcinogenity u hlodavců nenaznačují karcinogenní potenciál metadonu.

Neexistují žádné další neklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, které by bylo možné přidat k údajům již popsaným v tomto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol, tekutý, nekystalizující (E420)

Glycerol (E422)

Benzoát sodný (E211)

Monohydrát kyseliny citronové (E330)

Čištěná voda

### **6.2 Nekompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Tento roztok je možné použít jeden měsíc po prvním otevření lahvičky, je-li uchováván při teplotě do 25 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádná zvláštní opatření pro uchovávání. Podmínky skladování po prvním otevření přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 ml roztoku v hnědé skleněné lahvičce s plastovou zátkou a kapátkem, v krabičce.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s národními předpisy.

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alkaloid d.o.o.  
Slavonska avenija 6 A  
10 000 Záhřeb  
Tel: +385 1 63 11 920  
Fax: +385 1 63 11 922  
e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

HR-H-856192702

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum prvního povolení: 25. února 2008  
Datum posledního prodloužení schválení: 22. listopadu 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. dubna 2021