

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

METADON ALKALOID®/МЕТАДОН АЛКАЛОИД® 10 mg/1 ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор (30 капки) съдържа 10 mg метадонов хидрохлорид.

1 ml разтвор съдържа 10 mg метадонов хидрохлорид.

За помощните вещества виж 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

* Перорален разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № <u>20070609</u>	
Разрешение № <u>9093</u>	/ <u>17.03.2010</u>
Одобрение №	

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

Третиране на наркотичната зависимост:

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

4.2 Дозиране и начин на приложение

Детоксификационни процедури

Детоксификационното лечение може да започне, когато са налице значителни абстинентни симптоми. При прекратяване на употребата на опиати или във фазата на детоксификация метадон се назначава първоначално в дози, достатъчни да подтиснат абстинентните симптоми. Стабилизиране (отсъствие на значителни абстинентни симптоми) се постига с дневна доза от 40 до 60 mg, но понякога са необходими и по-високи дози. След като пациентът се стабилизира в продължение на няколко дни, дозата метадон се намалява постепенно всеки ден или на двудневни интервали, докато

се постигне чисто от опиати състояние. При хоспитализирани пациенти дозата може да се намалява с по 20% дневно, но при амбулаторни пациенти се налага по-плавното ѝ редуциране.

Поддържащи програми

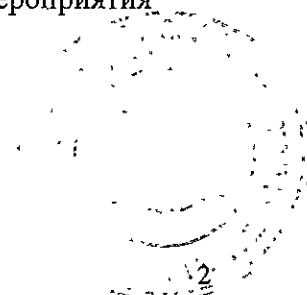
Дозата се индивидуализира според отговора на пациента поради специфичния фармакокинетичен профил на метадона. Обикновено за начало на поддържащо лечение на силно зависими пациенти се назначава първоначална доза от 30 mg метадон, последвани при необходимост от още 10 mg в следващите 3-8 часа. Общата доза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

Ден	Време (h)	Доза (mg)	Забележки
1	0	20-30	Обичайна начална доза
1	3+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром
1	6+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром
2	0	5, 10 или 20 над предходната обща дневна доза	Намаляващи или увеличаващи корекции въз основа на индивидуалния отговор спрямо общата доза за предходния ден
2	3+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром
3	0	5, 10 или 20 над предходната обща дневна доза	Намаляващи или увеличаващи корекции въз основа на индивидуалния отговор спрямо общата доза за предходния ден
4-10	0	5, 10 или 20 над предходната обща дневна доза	Може да се назначава всеки ден при ежедневна преценка на стабилизирането и необходимите корекции на дозата до достигане на предварително определен дозов таван

Стабилизиране на поддържащата терапия се постига обикновено при 40-100 mg дневно, но понякога се налагат и по-високи дози. Поддържащите дози се преценяват регулярно и се редуцират, когато това е целесъобразно. Всички пациенти, включени в поддържащи програми, трябва да се преценяват внимателно за евентуално преустановяване на метадоновата терапия, особено при достигане на дози от 10-20 mg дневно.

ЗАБЕЛЕЖКА:

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



4.3 Противопоказания

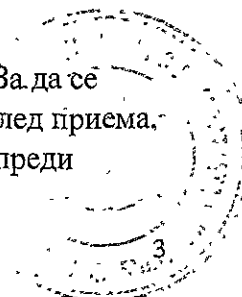
Свръхчувствителност към метадон или към другите съставки на продукта.
Подтиснато дишане, обструкция на дихателните пътища, астматичен пристъп.
Повишено вътречерепно налягане или черепно-мозъчни травми.
Остър корем по неуточнена причина, панкреатит.
Остра интермитентна порфирия.
Едновременно приложение на MAO-инхибитори или за по-малко от 2 седмици след преустановяване на приемането им.
Едновременно приложение на налтрексон.

4.4 Специални указания и предпазни мерки

В случаи на хипотиреоидизъм, чернодробна или бъбречна недостатъчност, надбъбречна недостатъчност, хипертрофия на простатата, припадъци или диабет, активността на метадон може да бъде потенцирана и/или пролонгирана.
Метадон притежава стабилизираща мембраните активност и може да блокира нервното провеждане.
Възможни са усложнения от типа на сърдечна аритмия или сърдечно-съдов колапс поради акумулирането на метадон.
За да се избегне адитивен депресиращ ефект, метадон трябва да се прилага внимателно и в редуцирани дози при пациенти, приемащи други средства, които понижават активността на централната нервна система.
Изследването на урината и на чернодробните функции за наличие на наркотици преди влизане в поддържаща програма с метадон, както и назначаването на по-ниски начални дози метадон намаляват риска от предозиране.
От съображения за сигурност се препоръчва при пациенти в поддържаща програма метадон да се назначава под ежедневен контрол и в готов за употреба разтвор за кратък период от време. Препоръчва се всяка доза да се разтваря във вода (или друга подходяща за случая течност) като препятствие за злоупотреба чрез инжектиране.
Бързо или внезапно прекъсване на метадоновата терапия води до проява на абстинентен синдром, както и до бърза загуба на постигнатия толеранс и една поносима в миналото доза може да се окаже фатална.
Метадон не се прилага на деца.
Този лекарствен продукт съдържа 300 mg/1 ml сорбитол. Когато се приема съгласно препоръките за дозиране, всяка доза може да набавя до 3 g сорбитол. Неподходящ при вродена непоносимост към фруктозата. Може да причини стомашно дразнене и диария. Този лекарствен продукт съдържа глицерол, който е вреден при високи дози. Може да причини главоболие, стомашно дразнене и диария.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение на налтрексон и опиоиди е противопоказано. За да се избегне провокирането на остър абстинентен синдром в първите 5 минути след приемане, зависимите пациенти, получаващи метадон, трябва да са детоксифицирани преди



прилагането на налтрексон. Пациентите трябва да са чисти минимум 7 до 10 дни преди започване на прилагането на налтрексон.

Бупренорфин (както и други опиатни агонисти-антагонисти) могат да преципитират абстинентните симптоми у физично зависими пациенти, хронично получаващи метадон. За да се избегнат адитивните депресиращи ефекти, метадон се прилага внимателно и в редуцирани дози при пациенти, които едновременно получават и други медикаменти, потискащи централната нервна система от типа на наркотични аналгетици, общи анестетици, фенотиазини, транквилизатори, седативни и сънотворни средства, и трициклични антидепресанти.

Пациентите, приемащи метадон, трябва да бъдат посъветвани да не употребяват алкохол, за да се избегне кумулативния потискащ ефект на етанола върху ЦНС.

Лекарства, които подкиселяват или алкализират урината, могат да окажат ефект върху елиминацията на метадон, тъй като клирънсът се усилва при кисело рН (риск от абстинентна симптоматика) и се забавя при алкално рН (риск от токсичност).

Едновременното приложение с лекарства, които индуцират цитохром Р4503А4-медириания метаболизъм на метадон (абакавир, карбамазепин, невирапин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, ритонавир, ефавиренц) може да доведе до намален ефект на метадона и риск от поява на абстинентна симптоматика.

Селективните инхибитори на серотониновия риптейк (флувоксамин, флуоксетин) инхибират цитохром Р4503А4-медириания метаболизъм на метадон, което да доведе до повишаване на концентрацията му (риск от токсичност).

Възможно е метадон да повиши плазмената концентрация на зидовудин, което води до повишен риск от проява на токсичните ефекти на зидовудин (сънливост, умора, анемия).

4.6 Бременност и кърмене

Категория В при бременност или категория D при дълготрайна употреба според стандартите на Комисията за контрол на храните и лекарствените средства на САЩ. Метадон преминава плацентарната бариера. Метадон в дози от 10 до 160 mg дневно по време на бременността може да предизвика абстинентна симптоматика у новороденото в първите 24 часа. Средната продължителност на абстинентната симптоматика у новороденото е 7 до 10 дни. Необходими са мерки, за да се избегнат тежките абстинентни ефекти при новороденото.

Не се препоръчват детоксификационни процедури с прилагане на метадон по време на бременността. Въпреки това в поддържащите програми с метадон могат да бъдат включвани и бременни. Понякога са необходими по-високи дози метадон по време на бременността, за да се осигури балансираното лечение. Бременните жени трябва да са предупредени за възможните рискове за тях и за плода от дълготрайната употреба на забранени медикаменти, както и за употребата на метадон и евентуалното му прекъсването като част от поддържащата или детоксификационната програма.

Метадон се излъчва през майчиното мляко в относително ниски концентрации (около 2.79% от майчината доза), което е недостатъчно да подтисне абстинентните прояви от страна на новороденото. Може да се позволи кърмене по време на поддържаща програма, но дозите трябва да са възможно най-ниски, като новороденото се следи, за да се избегне седирването му. Лактиращите майки трябва да се предупреждават да избягват кърмене, ако приемат метадон, но все пак не бива да бъдат обезкуражавани за кърменето.

Американската академия по педиатрия счита, че дози от 20 mg за 24 часа или по-ниски са безопасни за кърмещите майки.

4.7 Влияние върху способността за управление на МПС и работа с машини

Метадон може да предизвика сънливост и да наруши способността за бързи реакции, както по време на приема му, така и след това.

По време на терапията с метадон са забранени шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както и с другите опиатни агонисти възможно е възникване на толерантност и психологична и физична зависимост при пациентите, получаващи метадон.

Страничните ефекти обикновено са преходни. Повечето симптоми отзвучават, когато в хода на поддържащата терапия се развие толерантност. Други, по-продължителни странични ефекти обикновено изчезват, след като се преустанови лечението с метадон.

Опиоид-зависими пациенти в началото на терапията: еуфория, замаяност, сънливост, гадене, повръщане, запек, обилно потене, дисурия, едем.

Опиоид-зависими пациенти в хода на поддържащо лечение: обилно потене, гадене, запек.

Дълготрайните ефекти от приложението на метадон (психологично въздействие, психологични увреди и въздействие върху когнитивните функции) не са добре дефинирани.

В хода на поддържащо лечение с метадон повечето странични ефекти отзвучават за период от няколко седмици; но запекът и обилното потене често персистират.

При хронично пристрастените към метадон е наблюдаван хипоадrenalизъм.

Съобщавано е за дефицит в продукцията на АКТХ и последващ вторичен хипоадrenalизъм, въпреки че други изследвания откриват доказателства за метадон-индуцирана първична хипофункция.

Сексуалното представяне е намалено и концентрациите на серумния тестостерон са по-ниски при пациенти, приемащи метадон.

Наблюдавани са лимфоцитоза, хиперпролактинемия и повишение на нивото на албумините и глобулините в кръвта.

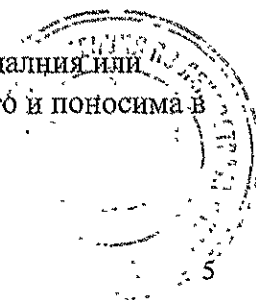
Ефекти след прекъсване

Бързото или внезапно прекъсване на приема на метадон води до абстинентен синдром.

Поради кумулативния ефект на метадон абстинентните симптоми при прекъсване са с по-малка интензивност и са по-продължителни, отколкото тези след прекъсване на приема на други опиатни агонисти. Симптомите включват безсъние, генерализирана болка, засилена секреция през носа, кихане, сълзотечение, загуба на апетит и диария.

Абстинентната симптоматика обикновено е с продължителност 24 до 48 часа след прекъсването и ако не се включи подходяща терапия може да продължи с намаляваща интензивност до 3 седмици.

Абстинентната симптоматика се овладява с подходяща доза от първоначалния или подобен опиоид. Толерантността намалява значително след прекъсването и поносима в миналото доза може да се окаже фатална.



4.9 Предозиране

Установено е, че повечето случаи на отравяне с метадон се наблюдават при хора, които не са на поддържащо лечение, а са по-скоро деца или членове на семейства на пациенти с поддържаща терапия. Метадон е силно токсичен за всеки, който не е толерантен към опиоиди; 50 до 100 mg могат да бъдат животозастрашаващи при неупотребявали опиоиди възрастни индивиди, а 10 mg могат да бъдат фатални при малки деца.

При силно предозиране симптомите са подобни на отравяне с морфин. Появата на симптомите може да се забави и да продължи 12 часа до няколко дни.

Симптомите на отравяне с метадон са: значително подтискане на централната нервна система и/или дишането и циркулацията. Други често срещани ефекти са миоза, сънливост, кома, припадъци, аритмия и некардиогенен белодробен оток, което е честа причина за фатален изход при зависимите.

Лечението се състои в: назначаване на активен въглен, стомашна промивка, налоксон в първоначална доза от 2.0 mg втревенозно. Ако е необходимо, може да се повтори.

Може да се наложи и продължителна инфузия. Всеки пациент трябва да се наблюдава внимателно, тъй като опиятните антагонисти са с кратко действие (1-3 часа).

Случаите на некардиогенен белодробен оток изискват прилагане на налоксон, кислород и механична вентилация.

Хипотензията се коригира с интравенозно вливане на 0.9% натриев хлорид, допамин или норепинефрин.

За овладяването на припадъците е необходимо преди това да се коригира хипоксията, след което втревенозно се назначават бензодиазепини/барбитурати.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Метадон хидрохлорид е синтетично дифенилхептаново производно на опиев агонист, упражняващо своето агонистично действие предимно върху μ -рецепторите. Неговата активност е приблизително 3-4 пъти по-силна в сравнение с морфините.

Точният механизъм на действие все още не е изяснен, но вероятно се дължи на инхибиция на невронната аденилат циклаза, стимулация на опиятния рецептор (като наподобява енкефалините, β -ендорфините и други екзогенни лиганди).

Метадон подтиска провеждането и чувствителността за болка чрез стимулиране на ендогенната аналгезия. Централният му ефект води до седиране, подтискане на респираторните функции и на центъра на кашлицата, миоза, повръщане, антидиуреза. Повишаването на тонуса на гладката мускулатура води до забавен стомашно-чревен пасаж и е израз на периферното действие на метадона.

При продължителна употреба метадон може да доведе до кръстосана толерантност към еуфоричните ефекти на други опиоидни медикаменти, с което се намалява желанието на пациента за употреба на такива медикаменти. Преминаването от морфин или други опиоиди към метадон намалява констипацията и необходимостта от лаксативни средства.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метадон се абсорбира бързо след прием през устата.

Разпределение

Метадон се разпределя значително в тъканите (обем на разпределение 4.0 l/kg).

Свързването с плазмените белтъци е 60 до 90%.

Метадон се свързва с висок афинитет с различни тъканни протеини, особено в мозъка, което обяснява кумулативните му ефекти и бавната му елиминация.

Метадон преминава плацентарната бариера.

При някои пациенти метадон и един от неговите метаболити се откриват и в потта концентрации, по-високи от тези в урината.

Метаболизъм

Метадон се метаболизира основно в черния дроб; лекарството претърпява главно N-деметилация.

Елиминация

Метадон се екскретира чрез глумерулна филтрация и се подлага на бъбречна реабсорбция. Реабсорбцията на метадон намалява при ниско рН на урината, т.е. колкото по-ниско е рН на урината, толкова по-висок е клирънсът. Екскрецията през урината на метадон и неговите крайни метаболити е дозо-зависима и е основен път за екскреция само при дози над 55 mg дневно.

Метадоновите метаболити се екскретират и чрез изпращанията с жлъчката.

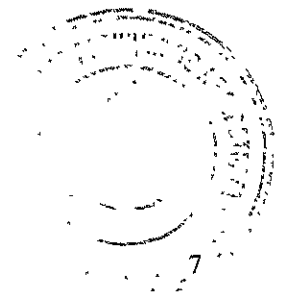
Малка част от метадона се екскретира непроменен с урината.

Времето за полу-елиминация на метадон варира значително (между 15 и 60 часа, средно 25 часа).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са документирани тератогенни ефекти при хора, тъй като не са провеждани контролирани изследвания.

При едно изследване е установено, че децата, родени от майки на поддържаща терапия с метадон, са с по-ниско тегло при раждането в сравнение с децата на здрави майки. В някои случаи употребата на метадон от бременни жени, включени в поддържащи метадонови програми, се свързва с наличие на дистрес на плода в матката и ниско тегло при раждане.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол, течен (некристализиращ)	300.00 mg;
Глицерол	100.00 mg;
Натриев бензоат	0.50 mg;
Лимонена киселина монохидрат	0.20 mg;
Пречистена вода	ad 1.00 ml.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 (три) години.

Да не се използва след изтичане на срока на годност.

6.4 Специални указания за съхранение

Да се съхранява при температура, по-ниска от 25°C.

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка от кафяво стъкло с капкомер, съдържаща 10 ml разтвор, с пластмасова капачка, поставена в картонена кутия.

Бутилка от кафяво стъкло, съдържаща 100 ml разтвор, с пластмасова капачка и пластмасова градуирана пипета, поставена в картонена кутия.

Бутилка от кафяво стъкло, съдържаща 1000 ml перорален разтвор с пластмасова капачка и пластмасова градуирана пипета с адаптор за бутилка, поставена в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Притежател на разрешението за употреба

"Алкалоид" ЕООД
ж.к. "Мотописта" 2,
ул. "Рикардо Вакарини" № 2, ет.3, ап.10
гр.София 1404, Р. България
тел. +359 2 80 81 081
факс: +359 2 95 89 367
e-mail: office@alkaloid.bg

Производител

АЛКАЛОИД АД - Скопие
бул. „Александър Македонски” 12
1000 Скопие, Република Македония
тел. +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021

Производител, отговорен за освобождаване на партидата

ALKALOID d.o.o. Ljubljana
Celovška 40 a
1000 Ljubljana
Р. Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2009

11.2009

