

EPTADONE 10 mg/1ml soluzione iniettabile

Metadone cloridrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Derivati della difenilpropilamina – Metadone.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Per il trattamento sintomatico dei dolori intensi, soprattutto di natura neoplastica e post-operatoria.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico - Stipsi grave - Cardiopatie organiche - Compromissione della funzionalità epatica e renale grave - Diabete non compensato - Porfiria - Allattamento - Ipotensione - Ipertensione intracranica - Traumi cranioencefalici - Attacco asmatico acuto - Broncopneumopatie croniche ostruttive - Insufficienza respiratoria - Cuore polmonare - Ipovolemia.

Il metadone è controindicato in gravidanza per i possibili effetti sullo sviluppo fetale, salvo nei casi indicati al paragrafo "Avvertenze speciali".

Il metadone non è indicato nell'analgesia ostetrica poiché la sua lunga durata d'azione aumenta la probabilità di depressione respiratoria nel neonato.

Il metadone non è raccomandato come analgesico nei bambini dato che l'esperienza clinica documentata è stata insufficiente a stabilire uno schema di dosaggio adatto per i soggetti in età pediatrica.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmacodipendenza. Il metadone può provocare una farmaco-dipendenza di tipo morfino.

In seguito a ripetute somministrazioni si possono verificare dipendenza psichica, dipendenza fisica e tolleranza e perciò esso deve essere prescritto e somministrato con la stessa cautela che si adotta per la morfina.

Interazione con altri depressori del sistema nervoso centrale. Il metadone deve essere usato con cautela e a dose ridotta in pazienti che ricevono contemporaneamente altri analgesici narcotici, anestetici generali, fenotiazine, altri tranquillanti, sedativi ipnotici, antidepressivi triciclici ed altri depressori del sistema nervoso centrale compreso l'alcool. Si possono avere depressione e sedazione profonda o coma.

Si deve osservare cautela in caso di concomitante uso di MAO-inibitori e nelle due settimane successive alla fine di un trattamento con MAO-inibitori irreversibili.

Ansia. Il metadone non ha azione anti-ansia, per cui i sintomi ansiosi che compaiono nel corso dei trattamenti non vanno trattati aumentando la dose di metadone. L'azione del metadone nei trattamenti è limitata al controllo dei sintomi da narcotici ed è inefficace per il sollievo dell'ansia.

Lesioni craniche ed aumentata pressione intracranica. Gli effetti di depressione respiratoria del metadone e la sua capacità di aumentare la pressione del liquido cerebrospinale possono essere notevolmente aumentati in presenza di un aumento della pressione intracranica; inoltre i narcotici producono effetti collaterali che possono confondere il decorso clinico di pazienti con lesioni craniche (vedere il paragrafo "Controindicazioni").

Asma ed altre affezioni respiratorie. In pazienti con attacco asmatico acuto, in quelli con pneumopatie croniche ostruttive o cuore polmonare ed in individui con una riserva respiratoria sostanzialmente ridotta nella depressione respiratoria pre-esistente, nell'ipossia o nell'ipercapnia, anche le dosi terapeutiche usuali di narcotici possono ridurre gli stimoli respiratori ed aumentare per contro le resistenze delle vie aeree fino all'apnea (vedere il paragrafo "Controindicazioni").

Affezioni addominali acute. La somministrazione di metadone o di altri narcotici può confondere la diagnosi ed il decorso clinico in pazienti con affezioni addominali acute.

Effetto ipotensivo. La somministrazione di metadone può determinare una grave ipotensione in soggetti ipovolemici o in contemporaneo trattamento con farmaci come la fenotiazina o certi anestetici.

Impiego in pazienti ambulatoriali. Nei pazienti ambulatoriali il metadone può provocare ipotensione ortostatica.

Uso degli antagonisti dei narcotici. In un individuo con dipendenza fisica da narcotici, la somministrazione della dose abituale di un antagonista dei narcotici scatenerà una sindrome acuta di astinenza. La gravità di questa sindrome dipenderà dal grado di dipendenza fisica e dalla dose di antagonista somministrata. L'uso di antagonisti dei narcotici in questo soggetto deve

essere possibilmente evitato. Se esso deve essere usato per trattare una grave depressione respiratoria nel paziente fisicamente dipendente, l'antagonista deve essere somministrato con estrema cautela e graduandolo con dosi inferiori a quelle abituali.

Pazienti a rischio particolare. Il metadone deve essere somministrato con cautela e la dose iniziale deve essere ridotta nei pazienti anziani e debilitati e in pazienti affetti da ipotiroidismo, morbo di Addison, ipertrofia prostatica, stenosi uretrale.

Nel corso del trattamento con metadone sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta, particolarmente ad alte dosi > 100 mg/die.

Il metadone deve essere somministrato con cautela a pazienti a rischio per l'insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT, ad esempio in caso di: precedenti aritmie, gravi malattie cardiache o in caso di ischemie cardiache, anamnesi familiare di morte improvvisa in giovane età, anomalie elettrolitiche (ipokalemia, ipomagnesemia), trattamento concomitante con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT, con medicinali che possono causare anomalie elettrolitiche e con antagonisti del citocromo P450 CYP 3A4 (vedere paragrafo "Interazioni").

Il controllo tramite elettrocardiogramma deve essere preso in considerazione nei pazienti a rischio noto di sviluppare un prolungamento del QT, specialmente nelle donne.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Interazioni farmacocinetiche

Il metadone è un substrato della glicoproteina-P, pertanto i farmaci che la inibiscono (chinidina, verapamil) possono aumentare le concentrazioni seriche di metadone.

Il metadone viene metabolizzato ad opera dell'isoenzima CYP3A4.

Gli induttori di tale isoenzima (barbiturici, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, nevirapina, rifampicina, efavirenz, desametasone, hypericum perforatum (erba di San Giovanni) e cocaina) possono indurre il metabolismo epatico del metadone, che risulterà più significativo se l'induttore viene aggiunto dopo che è stata iniziata la terapia con metadone. A seguito di tale interazione, sono stati riportati casi di sindrome d'astinenza, per cui si è reso necessario aumentare la dose di metadone. Quando la terapia con farmaci induttori del CYP3A4 viene sospesa, la dose di metadone deve essere ridotta.

Gli inibitori del CYP3A4 (cannabinoidi, claritromicina, delavirdina, eritromicina, fluconazolo, succo di pompelmo, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, itraconazolo, ketoconazolo e nefazodone) possono provocare aumento delle concentrazioni di metadone.

L'escrezione del metadone diminuisce in caso di co-somministrazione con farmaci che inibiscono il CYP3A4, come ad esempio alcuni agenti anti-HIV, antibiotici macrolidi, cimetidina, antifungini azolici (dal momento che il metabolismo del metadone è mediato dall'isoenzima CYP3A4).

Trattamento concomitante di infezione da HIV: ci sono evidenze che alcuni inibitori delle proteasi (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir e ritonavir/saquinavir) possano abbassare i livelli serici del metadone. In caso di somministrazione di solo ritonavir, è stato notato un raddoppio dell'AUC del metadone.

La zidovudina (un analogo dei nucleosidi) inibisce il metabolismo del metadone.

Il metadone può ridurre l'AUC e la C_{max} della didanosina e della stavudina, soprattutto a causa di una ridotta biodisponibilità di tali farmaci. Si suggerisce di aumentare la dose di didanosina quando si usi in combinazione con metadone.

Il metadone aumenta la concentrazione plasmatica della zidovudina sia per via orale che per via endovenosa, inoltre provoca un aumento dell'AUC della zidovudina per via orale superiore a quello per via endovenosa. Tali effetti sono dovuti all'inibizione della glucuronidazione della zidovudina e sua ridotta clearance renale. Durante trattamento con metadone, i pazienti devono essere monitorati per una possibile tossicità da zidovudina, per cui può essere necessario ridurre la dose di zidovudina. I pazienti che ricevono entrambi i farmaci possono sviluppare sintomi tipici della sindrome d'astinenza da oppioidi (cefalea, mialgia, fatica e irritabilità).

Gli inibitori delle proteasi antiretrovirali possono inibire il metabolismo del metadone a diversi gradi, ma le reazioni più significative si verificano con il ritonavir, mentre la possibile interazione con l'abacavir in genere non richiede aggiustamenti della dose.

L'efavirenz induce il metabolismo del metadone attraverso la via del citocromo P4503A4. In seguito ad una terapia di 3 settimane con efavirenz, le concentrazioni medie di picco di metadone e l'AUC si sono ridotte rispettivamente del 48% e del 57%. Alcune segnalazioni suggeriscono che se viene aggiunto efavirenz in un paziente in terapia con metadone, si può sviluppare una

sindrome d'astinenza, che di solito inizia dopo due settimane di terapia con efavirenz, ma che si può protrarre fino a 28 giorni. Per tale motivo può essere necessario aggiustare la dose.

Alcuni antibiotici (claritromicina, eritromicina, telitromicina), antimicotici azolici (ad esempio ketonazolo, itraconazolo, fluconazolo), nefazodone, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina inibiscono il metabolismo del metadone. Ciò causa un aumento del livello serico del metadone. È stato riscontrato un aumento del 40-100% del rapporto tra la concentrazione plasmatica e la dose di metadone, in caso di concomitante somministrazione con fluvoxamina. Se si prescrivono queste sostanze a pazienti in trattamento di mantenimento con metadone, si deve tenere conto del rischio di un'overdose.

Metadone può raddoppiare la concentrazione plasmatica della desipramina.

Metadone non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT, quali antiaritmici (sotalolo, amiodarone, flecainide), antipsicotici (tioridazina, aloperidolo, sertindolo) o antibiotici (eritromicina, claritromicina).

Il metadone è una base debole. Gli acidificatori urinari (cloruro di ammonio) possono aumentare la clearance renale del metadone. In questa situazione, le dosi di metadone devono essere aumentate.

Interazioni farmacodinamiche

Gli antagonisti oppioidi (naloxone e naltrexone) svolgono un'azione farmacologica opposta a quella del metadone. Tali farmaci possono bloccare l'azione e provocare sindrome d'astinenza.

Gli agonisti/antagonisti (butorfanolo, nalbufina, pentazocina) possono bloccare parzialmente l'analgesia, la depressione respiratoria e la depressione del sistema nervoso centrale (SNC) dovute al metadone. Usati contemporaneamente possono provocare un aumento degli effetti neurologici, respiratori ed ipotensivi. Gli effetti additivi o antagonisti dipendono dalla dose del metadone; gli effetti antagonisti sono più frequenti quando il metadone è usato a dosi basse o moderate. In pazienti in terapia cronica con metadone, tali farmaci possono causare sindrome d'astinenza.

La somministrazione concomitante di metadone e di farmaci che esercitano un'azione depressiva sul SNC può provocare un aumento della depressione respiratoria, pertanto si può rendere necessario ridurre la dose di uno dei farmaci o di entrambi.

In pazienti che assumono farmaci che influenzano la conduzione cardiaca o farmaci che possano influenzare l'equilibrio elettrolitico si può verificare il rischio di eventi cardiaci con l'assunzione concomitante di metadone. In tali casi può essere utile l'esecuzione di un ECG.

L'uso concomitante di metadone e antidiarroeici (difenoxilato, loperamide) può portare a stipsi severa e possibilmente ad aumento della depressione del SNC. Gli analgesici oppioidi combinati con antimuscarinici possono causare severa stipsi o ileo paralitico, specialmente con l'impiego cronico. L'octreotide può ridurre l'effetto analgesico del metadone e della morfina, pertanto se si verifica una perdita o una riduzione del controllo del dolore, bisogna prendere in considerazione la sospensione dell'octreotide.

Si deve osservare cautela in caso di concomitante uso di MAO-inibitori e nelle due settimane successive alla fine di un trattamento con MAO-inibitori irreversibili.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e allattamento.

Il medicinale è controindicato in gravidanza e nell'allattamento.

Effetti sulla guida e sull'uso di macchinari. Il metadone può alterare le capacità mentali e/o fisiche necessarie per compiere lavori potenzialmente pericolosi come la guida di un autoveicolo od il funzionamento di macchine. Il paziente deve essere quindi avvisato.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

La posologia deve essere regolata a seconda della gravità del dolore e della risposta del paziente. Talvolta, in casi di dolore eccezionalmente intenso o nei pazienti che sono diventati tolleranti all'effetto analgesico dei narcotici, può essere necessario superare la dose usuale raccomandata. Sebbene la somministrazione sottocutanea sia adatta per l'uso occasionale, l'iniezione intramuscolare è preferita quando sono necessarie dosi ripetute.

La posologia abituale per gli adulti è di 2,5-10 mg per via intramuscolare o sottocutanea ogni 3-4 ore, a seconda della necessità.

SOVRADOSAGGIO

Sintomi. In seguito a notevole sovradosaggio di metadone si manifesta depressione respiratoria (diminuzione della frequenza respiratoria e/o della capacità vitale, respiro di Cheyne-Stokes, cianosi), estrema sonnolenza che giunge fino allo stupore o al coma, notevole miosi, flaccidità dei muscoli scheletrici, cute fredda e viscida e, talvolta, bradicardia e ipotensione. Nell'iperdosaggio grave, specialmente per via endovenosa, si possono avere: apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco e morte.

Trattamento. Bisogna rivolgere soprattutto attenzione a ripristinare un adeguato scambio respiratorio liberando le vie aeree e istituendo una ventilazione assistita e controllata.

Se una persona non tollerante, specialmente un bambino, prende o assume per sbaglio una grande dose di metadone, sono disponibili efficaci antagonisti dei narcotici per contrastare la depressione respiratoria, che è potenzialmente letale.

Il medico deve ricordare, però, che il metadone è un depressore ad azione protratta (da 36 a 48 ore), mentre gli antagonisti utilizzati per il trattamento del sovradosaggio agiscono per periodi assai più brevi (da 1 a 3 ore). Pertanto il paziente deve essere continuamente controllato per accertare una ricomparsa della depressione respiratoria e deve essere trattato ripetutamente con l'antagonista dei narcotici, a seconda delle necessità.

Se la diagnosi è esatta e la depressione respiratoria è dovuta soltanto ad un iperdosaggio di metadone, l'uso di altri stimolanti del respiro non è indicato.

Un antagonista non deve essere somministrato in assenza di depressione respiratoria o cardiovascolare clinicamente significativa.

Gli antagonisti dei narcotici somministrati per via endovenosa (naloxone, nalorfina e levallorfanolo) sono farmaci di elezione per eliminare i sintomi di intossicazione. Questi farmaci devono essere somministrati ripetutamente fino a quando le condizioni del paziente non restano soddisfacenti. Il rischio che l'antagonista dei narcotici deprima ulteriormente la respirazione è meno probabile se si usa il naloxone.

A seconda dell'indicazione dovranno essere impiegati ossigeno, liquidi endovena, vasopressori ed altre misure di sostegno.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Eptadone può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I rischi principali del metadone sono rappresentati dalla depressione respiratoria, che può intercorrere durante la fase di stabilizzazione. Sono stati segnalati casi di depressione circolatoria, arresto respiratorio, shock e arresto cardiaco.

Sono stati riportati rari casi di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta.

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente comprendono:

Patologie vascolari: ipotensione ortostatica.

Patologie gastrointestinali: stipsi, aumento di peso, nausea e vomito

Disturbi psichiatrici: euforia

Patologie del sistema nervoso: senso di vuoto alla testa, vertigini e sedazione

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: rash cutaneo transitorio

Disturbi generali e al sito di somministrazione: ritenzione di liquidi e sudorazione

Alcuni di questi effetti, più frequenti in soggetto in trattamento ambulatoriale, sono ovviabili tenendo i pazienti sdraiati.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Disturbi psichiatrici: disforia e agitazione

Patologie del sistema nervoso: debolezza, mal di testa, insonnia, disorientamento e disturbi visivi

Patologie gastrointestinali: secchezza delle fauci, anoressia e stipsi

Patologie epaticobiliari: spasmo delle vie biliari

Patologie vascolari: rossore al viso, svenimenti e sincope

Patologie cardiache: bradicardia e palpitazione. Casi di prolungamento del QT e di torsione di punta sono stati descritti durante il trattamento con metadone, specialmente quando somministrato in alte dosi.

Patologie renali e urinarie: ritenzione urinaria ed effetto antidiuretico

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: ridotta libido e/o impotenza, amenorrea

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, orticaria, altre eruzioni cutanee, edema e, raramente, orticaria emorragica

In una terapia prolungata con metadone, come nel caso di un programma di mantenimento, si evidenzia una graduale ma progressiva scomparsa degli effetti indesiderati in un lasso di tempo di alcune settimane. Stipsi e sudorazione tendono a persistere. Alcuni studi hanno messo in

evidenza che il trattamento di mantenimento con metadone mostra pochissimi effetti indesiderati, e si dimostra essere non sedativo.

L'uso prolungato di metadone può comportare una dipendenza di tipo morfino. I sintomi di astinenza sono simili, ma di minore intensità e più prolungati di quelli causati dalla morfina o dall'eroina.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione

La data di scadenza si riferisce al medicinale in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: NON UTILIZZARE IL MEDICINALE DOPO LA DATA DI SCADENZA RIPORTATA SULLA CONFEZIONE.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Una fiala da 1 ml contiene: **Principio attivo**: metadone cloridrato 10 mg. **Eccipienti**: acqua per iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile; 5 fiale da 1 ml.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67 Fraz. Granatieri Scandicci (FI)

PRODUTTORE:

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67 Fraz. Granatieri Scandicci (FI)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: Dicembre 2012

EPTADONE 5 mg/20 ml sciroppo
EPTADONE 10 mg/20 ml sciroppo
EPTADONE 20 mg/20 ml sciroppo
EPTADONE 1 mg/ml sciroppo

Metadone cloridrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Derivati della difenilpropilamina - Metadone.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Sindromi dolorose di entità severa in pazienti che non rispondono più ad un trattamento sequenziale con farmaci analgesici, antinfiammatori non steroidei, oppioidi deboli.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Stipsi grave. Cardiopatie organiche. Compromissione della funzionalità epatica e renale grave. Diabete non compensato. Porfiria. – Ipotensione. Iperensione intra-cranica. Traumi cranioencefalici. Attacco asmatico acuto. Broncopneumopatie croniche ostruttive. Insufficienza respiratoria. Cuore polmonare. Ipovolemia. Il metadone è controindicato in gravidanza per i possibili effetti sullo sviluppo fetale e durante l'allattamento.

Il metadone non è indicato nell'analgesia ostetrica poichè la sua lunga durata d'azione aumenta la probabilità di depressione respiratoria nel neonato.

Il metadone non è raccomandato come analgesico nei bambini dato che l'esperienza clinica documentata è stata insufficiente a stabilire uno schema di dosaggio adatto per i soggetti in età pediatrica.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmacodipendenza. Il metadone può provocare una farmaco-dipendenza di tipo morfino.

In seguito a ripetute somministrazioni di metadone si possono verificare dipendenza psichica, dipendenza fisica e tolleranza e perciò esso deve essere prescritto e somministrato con la stessa cautela che si adotta per la morfina.

Interazione con altri depressori del sistema nervoso centrale. Il metadone deve essere usato con cautela e a dose ridotta in pazienti che ricevono contemporaneamente altri analgesici narcotici, anestetici generali, fenotiazine, altri tranquillanti, sedativi ipnotici, antidepressivi triciclici ed altri depressori del sistema nervoso centrale compreso l'alcool. Si possono avere depressione e sedazione profonda o coma.

Si deve osservare cautela in caso di concomitante uso di MAO-inibitori e nelle due settimane successive alla fine di un trattamento con MAO-inibitori irreversibili.

Ansia. Il metadone non ha azione anti-ansia, per cui i sintomi ansiosi che compaiono nel corso dei trattamenti non vanno trattati aumentando la dose di metadone. L'azione del metadone nei trattamenti è limitata al controllo dei sintomi da narcotici ed è inefficace per il sollievo dell'ansia.

Lesioni craniche ed aumentata pressione intracranica. Gli effetti di depressione respiratoria del metadone e la sua capacità di aumentare la pressione del liquido cerebrospinale possono essere notevolmente aumentati in presenza di un aumento della pressione intracranica; inoltre i narcotici producono effetti collaterali che possono confondere il decorso clinico di pazienti con lesioni craniche (vedere il paragrafo "Controindicazioni").

Asma ed altre affezioni respiratorie. In pazienti con attacco asmatico acuto, in quelli con pneumopatie croniche ostruttive o cuore polmonare ed in individui con una riserva respiratoria sostanzialmente ridotta nella depressione respiratoria pre-esistente, nell'ipossia o nell'ipercapnia, anche le dosi terapeutiche usuali di narcotici possono ridurre gli stimoli respiratori ed aumentare per contro le resistenze delle vie aeree fino all'apnea (vedere il paragrafo "Controindicazioni").

Affezioni addominali acute. La somministrazione di metadone o di altri narcotici può confondere la diagnosi ed il decorso clinico in pazienti con affezioni addominali acute.

Effetto ipotensivo. La somministrazione di metadone può determinare una grave ipotensione in soggetti ipovolemici o in contemporaneo trattamento con farmaci come la fenotiazina o certi anestetici.

Impiego in pazienti ambulatoriali. Nei pazienti ambulatoriali il metadone può provocare ipotensione ortostatica.

Uso degli antagonisti dei narcotici. In un individuo con dipendenza fisica da narcotici, la somministrazione della dose abituale di un antagonista dei narcotici scatenerà una sindrome acuta di astinenza. La gravità di questa sindrome dipenderà dal grado di dipendenza fisica e dalla dose di antagonista somministrata. L'uso di antagonisti dei narcotici in questo soggetto deve essere possibilmente evitato. Se esso deve essere usato per trattare una grave depressione respiratoria nel paziente fisicamente dipendente, l'antagonista deve essere somministrato con estrema cautela e graduandolo con dosi inferiori a quelle abituali.

Pazienti a rischio particolare. Il metadone deve essere somministrato con cautela e la dose iniziale deve essere ridotta nei pazienti anziani e debilitati e in pazienti affetti da ipotiroidismo, morbo di Addison, ipertrofia prostatica e stenosi uretrale.

Nel corso del trattamento con metadone sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta, particolarmente ad alte dosi > 100 mg /die.

Il metadone deve essere somministrato con cautela a pazienti a rischio per l'insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT, ad esempio in caso di: precedenti aritmie, gravi malattie cardiache o in caso di ischemie cardiache, anamnesi familiare di morte improvvisa in giovane età, anomalie elettrolitiche (ipokalemia, ipomagnesiemia), trattamento concomitante con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT, con medicinali che possono causare anomalie elettrolitiche e con antagonisti del citocromo P450 CYP 3A4 (vedere paragrafo "Interazioni").

Il controllo tramite elettrocardiogramma deve essere preso in considerazione nei pazienti a rischio noto di sviluppare un prolungamento del QT, specialmente nelle donne.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Interazioni farmacocinetiche

Il metadone è un substrato della glicoproteina-P, pertanto i farmaci che la inibiscono (chinidina, verapamil) possono aumentare le concentrazioni seriche di metadone.

Il metadone viene metabolizzato ad opera dell'isoenzima CYP3A4.

Gli induttori di tale isoenzima (barbiturici, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, nevirapina, rifampicina, efavirenz, desametasone, hypericum perforatum (erba di San Giovanni) e cocaina) possono indurre il metabolismo epatico del metadone, che risulterà più significativo se l'induttore viene aggiunto dopo che è stata iniziata la terapia con metadone. A seguito di tale interazione, sono stati riportati casi di sindrome d'astinenza, per cui si è reso necessario aumentare la dose di metadone. Quando la terapia con farmaci induttori del CYP3A4 viene sospesa, la dose di metadone deve essere ridotta.

Gli inibitori del CYP3A4 (cannabinoidi, claritromicina, delavirdina, eritromicina, fluconazolo, succo di pompelmo, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, itraconazolo, ketoconazolo e nefazodone) possono provocare aumento delle concentrazioni di metadone.

L'escrezione del metadone diminuisce in caso di co-somministrazione con farmaci che inibiscono il CYP3A4, come ad esempio alcuni agenti anti-HIV, antibiotici macrolidi, cimetidina, antifungini azolici (dal momento che il metabolismo del metadone è mediato dall'isoenzima CYP3A4).

Trattamento concomitante di infezione da HIV: Ci sono evidenze che alcuni inibitori delle proteasi (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir e ritonavir/saquinavir) possano abbassare i livelli serici del metadone. In caso di somministrazione di solo ritonavir, è stato notato un raddoppio dell'AUC del metadone.

La zidovudina (un analogo dei nucleosidi) inibisce il metabolismo del metadone.

Il metadone può ridurre l'AUC e la C_{max} della didanosina e della stavudina, soprattutto a causa di una ridotta biodisponibilità di tali farmaci. Si suggerisce di aumentare la dose di didanosina quando si usi in combinazione con metadone.

Il metadone aumenta la concentrazione plasmatica della zidovudina sia per via orale che per via endovenosa, inoltre provoca un aumento dell'AUC della zidovudina per via orale superiore a quello per via endovenosa. Tali effetti sono dovuti all'inibizione della glucuronidazione della zidovudina e sua ridotta clearance renale. Durante trattamento con metadone, i pazienti devono essere monitorati per una possibile tossicità da zidovudina, per cui può essere necessario ridurre la dose di zidovudina. I pazienti che ricevono entrambi i farmaci possono sviluppare sintomi tipici della sindrome d'astinenza da oppioidi (cefalea, mialgia, fatica e irritabilità).

Gli inibitori delle proteasi antiretrovirali possono inibire il metabolismo del metadone a diversi gradi, ma le reazioni più significative si verificano con il ritonavir, mentre la possibile interazione con l'abacavir in genere non richiede aggiustamenti della dose.

L'efavirenz induce il metabolismo del metadone attraverso la via del citocromo P4503A4. In seguito ad una terapia di 3 settimane con efavirenz, le concentrazioni medie di picco di metadone e l'AUC si sono ridotte rispettivamente del 48% e del 57%. Alcune segnalazioni suggeriscono che se viene aggiunto efavirenz in un paziente in terapia con metadone, si può sviluppare una sindrome d'astinenza, che di solito inizia dopo due settimane di terapia con efavirenz, ma che si può protrarre fino a 28 giorni. Per tale motivo può essere necessario aggiustare la dose.

Alcuni antibiotici (claritromicina, eritromicina, telitromicina), antimicotici azolici (ad esempio ketonazolo, itraconazolo, fluconazolo), nefazodone, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina inibiscono il metabolismo del metadone. Ciò causa un aumento del livello serico del metadone. È stato riscontrato un aumento del 40-100% del rapporto tra la concentrazione plasmatica e la dose di metadone, in caso di concomitante somministrazione con fluvoxamina. Se si prescrivono queste sostanze a pazienti in trattamento di mantenimento con metadone, si deve tenere conto del rischio di un'overdose.

Metadone può raddoppiare la concentrazione plasmatica della desipramina.

Metadone non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT, quali antiaritmici (sotalolo, amiodarone, flecainide), antipsicotici (tioridazina, aloperidolo, sertindolo) o antibiotici (eritromicina, claritromicina).

Il metadone è una base debole. Gli acidificatori urinari (cloruro di ammonio) possono aumentare la clearance renale del metadone. In questa situazione, le dosi di metadone devono essere aumentate.

Interazioni farmacodinamiche

Gli antagonisti oppioidi (naloxone e naltrexone) svolgono un'azione farmacologica opposta a quella del metadone. Tali farmaci possono bloccare l'azione e provocare sindrome d'astinenza.

Gli agonisti/antagonisti (butorfanolo, nalbufina, pentazocina) possono bloccare parzialmente l'analgesia, la depressione respiratoria e la depressione del sistema nervoso centrale (SNC) dovute al metadone. Usati contemporaneamente possono provocare un aumento degli effetti neurologici, respiratori ed ipotensivi. Gli effetti additivi o antagonisti dipendono dalla dose del metadone; gli effetti antagonisti sono più frequenti quando il metadone è usato a dosi basse o moderate. In pazienti in terapia cronica con metadone, tali farmaci possono causare sindrome d'astinenza.

La somministrazione concomitante di metadone e di farmaci che esercitano un'azione depressiva sul SNC può provocare un aumento della depressione respiratoria, pertanto si può rendere necessario ridurre la dose di uno dei farmaci o di entrambi.

In pazienti che assumono farmaci che influenzano la conduzione cardiaca o farmaci che possano influenzare l'equilibrio elettrolitico si può verificare il rischio di eventi cardiaci con l'assunzione concomitante di metadone. In tali casi può essere utile l'esecuzione di un ECG.

L'uso concomitante di metadone e antidiarroici (difenossilato, loperamide) può portare a stipsi severa e possibilmente ad aumento della depressione del SNC. Gli analgesici oppioidi combinati con antimuscarinici possono causare severa stipsi o ileo paralitico, specialmente con l'impiego cronico. L'octreotide può ridurre l'effetto analgesico del metadone e della morfina, pertanto se si verifica una perdita o una riduzione del controllo del dolore, bisogna prendere in considerazione la sospensione dell'octreotide.

Si deve osservare cautela in caso di concomitante uso di MAO-inibitori e nelle due settimane successive alla fine di un trattamento con MAO-inibitori irreversibili.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e allattamento.

Il medicinale è controindicato in gravidanza e nell'allattamento.

Effetti sulla guida e sull'uso di macchinari. Il metadone può alterare le capacità mentali e/o fisiche necessarie per compiere lavori potenzialmente pericolosi come la guida di un autoveicolo od il funzionamento di macchine. Il paziente deve essere quindi avvisato.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Saccarosio: il medicinale contiene saccarosio (zucchero). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi-maltasi non devono assumere il medicinale. Il medicinale contiene 13 g di saccarosio per dose. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Può essere dannoso per i denti.

Etanolo: il medicinale contiene etanolo (alcool) al 12% in volume, cioè 1,9 g per dose, corrispondenti 48 ml di birra o 20 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Paraidrossibenzoati: possono causare reazioni allergiche, anche di tipo ritardato.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Per il sollievo del dolore, la posologia deve essere regolata a seconda della gravità del dolore e della risposta del paziente. Talvolta, in caso di dolore eccezionalmente intenso o nei pazienti che sono diventati tolleranti all'effetto analgesico dei narcotici, può essere necessario superare la dose usuale raccomandata.

La posologia media per gli adulti varia da 5 a 20 mg una o più volte al giorno, secondo le indicazioni del medico.

MODALITÀ D'USO DELLA CHIUSURA DI SICUREZZA

1. Premere sulla capsula e girare in senso antiorario.
2. Per richiudere il flacone, avvitare a fondo in senso orario.

SOVRADOSAGGIO

Sintomi. In seguito a notevole sovradosaggio di metadone si manifesta depressione respiratoria (diminuzione della frequenza respiratoria e/o della capacità vitale, respiro di Cheyne-Stokes, cianosi), estrema sonnolenza che giunge fino allo stupore o al coma, notevole miopia, flaccidità dei muscoli scheletrici, cute fredda e viscida e talvolta bradicardia e ipotensione. Nell'iperdosaggio grave, specialmente per via endovenosa, si possono avere: apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco e morte.

Trattamento. Bisogna rivolgere soprattutto attenzione a ripristinare un adeguato scambio respiratorio liberando le vie aeree e istituendo una ventilazione assistita e controllata.

Se una persona non tollerante, specialmente un bambino, prende o assume per sbaglio una grande dose di metadone, sono disponibili efficaci antagonisti dei narcotici per contrastare la depressione respiratoria, che è potenzialmente letale.

Il medico deve ricordare, però, che il metadone è un depressore ad azione protratta (da 36 a 48 ore), mentre gli antagonisti utilizzati per il trattamento del sovradosaggio agiscono per periodi assai più brevi (da 1 a 3 ore). Pertanto il paziente deve essere continuamente controllato per accertare una ricomparsa della depressione respiratoria e deve essere trattato ripetutamente con l'antagonista dei narcotici, a seconda delle necessità.

Se la diagnosi è esatta e la depressione respiratoria è dovuta soltanto ad un iperdosaggio di metadone, l'uso di altri stimolanti del respiro non è indicato.

Un antagonista non deve essere somministrato in assenza di depressione respiratoria o cardiovascolare clinicamente significativa.

Gli antagonisti dei narcotici somministrati per via endovenosa (naloxone, nalorfina e levallorfanolo) sono farmaci di elezione per eliminare i sintomi di intossicazione. Questi farmaci devono essere somministrati ripetutamente fino a quando le condizioni del paziente non restano soddisfacenti. Il rischio che l'antagonista dei narcotici deprima ulteriormente la respirazione è meno probabile se si usa il naloxone.

A seconda dell'indicazione dovranno essere impiegati ossigeno, liquidi endovena, vasopressori ed altre misure di sostegno.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Eptadone può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I rischi principali del metadone sono rappresentati dalla depressione respiratoria, che può intercorrere durante la fase di stabilizzazione. Sono stati segnalati casi di depressione circolatoria, arresto respiratorio, shock e arresto cardiaco.

Sono stati riportati rari casi di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta.

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente comprendono:

Patologie vascolari: ipotensione ortostatica.

Patologie gastrointestinali: stipsi, aumento di peso, nausea e vomito

Disturbi psichiatrici: euforia

Patologie del sistema nervoso: senso di vuoto alla testa, vertigini e sedazione

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: rash cutaneo transitorio

Disturbi generali e al sito di somministrazione: ritenzione di liquidi e sudorazione

Alcuni di questi effetti, più frequenti in soggetti in trattamento ambulatoriale, sono ovviabili tenendo i pazienti sdraiati.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Disturbi psichiatrici: disforia e agitazione

Patologie del sistema nervoso: debolezza, mal di testa, insonnia, disorientamento e disturbi visivi

Patologie gastrointestinali: secchezza delle fauci, anoressia e stipsi

Patologie epaticobiliari: spasmo delle vie biliari

Patologie vascolari: rossore al viso, svenimenti e sincope

Patologie cardiache: bradicardia e palpitazione. Casi di prolungamento del QT e di torsione di punta sono stati descritti durante il trattamento con metadone, specialmente quando somministrato in alte dosi.

Patologie renali e urinarie: ritenzione urinaria ed effetto antidiuretico

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: ridotta libido e/o impotenza, amenorrea

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, orticaria, altre eruzioni cutanee, edema e, raramente, orticaria emorragica

In una terapia prolungata con metadone, come nel caso di un programma di mantenimento, si evidenzia una graduale ma progressiva scomparsa degli effetti indesiderati in un lasso di tempo di alcune settimane. Stipsi e sudorazione tendono a persistere. Alcuni studi hanno messo in evidenza che il trattamento di mantenimento con metadone mostra pochissimi effetti indesiderati, e si dimostra essere non sedativo.

L'uso prolungato di metadone può comportare una dipendenza di tipo morfínico. I sintomi di astinenza sono simili, ma di minore intensità e più prolungati di quelli causati dalla morfina o dall'eroina.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione

La data di scadenza si riferisce al medicinale in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: NON UTILIZZARE IL MEDICINALE DOPO LA DATA DI SCADENZA RIPORTATA SULLA CONFEZIONE.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Principio attivo: metadone cloridrato 5, 10, 20, 40 o 80 mg.

Eccipienti: glicerolo, etanolo 96%, metile paraidrossibenzoato sodico, etile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico, balsamo del Tolù estratto idroglicerico, vanillina, saccarosio, acqua depurata.

FORMA FARMACEUTICA E CONFEZIONI

Sciroppo.

EPTADONE 5 mg/20 ml sciroppo contenitore monodose da 20 ml

EPTADONE 10 mg/20 ml sciroppo contenitore monodose da 20 ml

EPTADONE 20 mg/20 ml sciroppo contenitore monodose da 20 ml

EPTADONE 1 mg/ml sciroppo flacone da 40 ml

EPTADONE 1 mg/ml sciroppo flacone da 80 ml

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67 Fraz. Granatieri Scandicci (FI)

PRODUTTORE:

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A., S.S. 67 - Fraz. Granatieri - Scandicci (FI)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: Dicembre 2012