

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPTADONE 5 mg/20 ml sciroppo

EPTADONE 10 mg/20 ml sciroppo

EPTADONE 20 mg/20 ml sciroppo

EPTADONE 1 mg/ml sciroppo

EPTADONE 10 mg/1ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Principio attivo

Metadone cloridrato 5 mg

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

Principio attivo

Metadone cloridrato 10 mg

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

Principio attivo

Metadone cloridrato 20 mg

EPTADONE 1 mg/ml sciroppo flacone da 40 ml

Principio attivo

Metadone cloridrato 40 mg

EPTADONE 1 mg/ml sciroppo flacone da 80 ml

Principio attivo

Metadone cloridrato 80 mg

Eccipienti: saccarosio, etanolo 96%, metile paraidrossibenzoato sodico, etile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico

EPTADONE 10 mg/1ml soluzione iniettabile 5 fiale da 1 ml

Principio attivo

Metadone cloridrato 10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme orali:

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

Forme iniettive:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Forme orali:

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.

Istruzioni per l'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.

Forme iniettive.

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.

4.3 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. 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 e durante l'allattamento.

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.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni di impiego

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

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 respiratoria, ipotensione e sedazione profonda o coma.

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

Rischio dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse:

L'uso concomitante di Eptadone e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Eptadone in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

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 4.3 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 paragrafo 4.3 “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.

Insufficienza surrenale

Gli analgesici oppioidi possono causare un'insufficienza surrenale reversibile che richiede un monitoraggio e una terapia sostitutiva dei glucocorticoidi. I sintomi dell'insufficienza surrenale possono includere nausea, vomito, perdita di appetito, stanchezza, debolezza, vertigini o bassa pressione sanguigna.

Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina

L'uso a lungo termine di analgesici oppiacei può essere associato a una diminuzione dei livelli di ormoni sessuali e a un aumento della prolattina. I sintomi includono diminuzione della libido, impotenza o amenorrea.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è stata osservata nel contesto di un sovradosaggio di metadone o di un aumento del dosaggio. Si raccomanda un regolare monitoraggio della

glicemia durante l'aumento del dosaggio (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9).

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 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

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

Il medicinale contiene saccarosio. 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.

Per chi svolge attività sportiva. L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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.

Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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 (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.

Farmaci serotoninergici:

La sindrome serotoninergica può verificarsi con la somministrazione concomitante di metadone e petidina, inibitori della monoammino ossidasi (MAO) e agenti serotoninici come l'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), l'inibitore della ricaptazione della serotonina- noradrenalina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA). I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere cambiamenti dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari, e/o sintomi gastrointestinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il medicinale è controindicato in gravidanza e nell'allattamento.

Allattamento

Il metadone viene escreto nel latte materno a bassi livelli. La decisione di raccomandare l'allattamento al seno deve tenere conto del parere di uno specialista clinico e si deve considerare se la donna sta assumendo una dose stabile di metadone e se fa un uso continuato di sostanze illecite. Se si considera l'allattamento al seno, la dose di metadone deve essere la più bassa possibile. I prescrittori devono consigliare alle donne che allattano al seno di monitorare il neonato per individuare eventuali sintomi di sedazione e di difficoltà respiratorie e, in tal caso, di rivolgersi immediatamente a un medico. Sebbene la quantità di metadone escreto nel latte materno non sia sufficiente ad eliminare completamente i sintomi dell'astinenza nei neonati allattati al seno, può attenuare la gravità della sindrome da astinenza neonatale. Qualora fosse necessario interrompere l'allattamento al seno, ciò deve avvenire gradualmente, poiché un brusco svezzamento potrebbe aumentare i sintomi dell'astinenza nel neonato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli 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.

4.8 Effetti indesiderati

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.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia (frequenza non nota).

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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 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. **E' stata segnalata ipoglicemia.**

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 endovenosi, vasopressori ed altre misure di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Derivati della difenilpropilamina - Metadone.

Il metadone cloridrato è un analgesico oppioide di sintesi, avente attività qualitativamente simili a quelle della morfina, verso la quale mostra tollerabilità crociata.

Il metadone provoca una sindrome di astinenza simile alla morfina, diversificandosi per l'inizio più graduale, un decorso mediamente più duraturo e con sintomi meno gravi.

L'utilizzo per via orale provoca un inizio graduale, una diminuzione del livello massimo ed una maggiore durata dell'effetto analgesico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il metadone viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale (grazie ad una azione mediata dalla glicoproteina-P, vedi *“Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”*) e si ritrova nel plasma entro 30 minuti dalla somministrazione per via orale, raggiungendo le massime concentrazioni ematiche nelle 3-4 ore successive.

Circa l'85% del metadone presente nel plasma circola legato alle proteine: in vitro si è osservato che il 44% si lega all'albumina, per il 17% alle gammaglobuline, per cui dal confronto con il dato per le proteine totali, ne deriva che una frazione si lega anche alle alfa-globuline e beta-globuline.

Il metadone viene metabolizzato soprattutto a livello epatico (ad opera dell'isoenzima CYP3A4, vedi *“Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”*): i principali metaboliti sono escreti con le urine e nella bile insieme a piccole quantità di farmaco non metabolizzato. In soggetti non tolleranti, l'emivita media apparente dopo una singola dose è di circa 15 ore, mentre dopo somministrazione cronica l'emivita apparente è di 22 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il metadone cloridrato racemo ha mostrato nel ratto DL50 pari a 95 mg/kg per via orale, mentre per via endovenosa la DL50 è risultata di 32 mg/kg nel topo e 29 mg/kg nel cane.

La somministrazione in gravidanza può provocare, nei neonati, effetti a carico del sistema nervoso centrale e dell'accrescimento. In particolare la dose minima alla quale si evidenziano effetti tossici sul neonato è, per via intraperitoneale nel ratto gravido, pari a 135 mg/kg complessivi, somministrati tra il 1° e il 22° giorno della gestazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sciroppo

Glicerolo, etanolo 96%, metile paraidrossibenzoato sodico, etile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico, balsamo Tolù estratto idroglicerico, vanillina, saccarosio, acqua depurata.

Soluzione iniettabile

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Nessuna per quanto noto.

6.3 Periodo di validità

Sciroppo: anni 4

Soluzione iniettabile: anni 5

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sciroppo: flacone con chiusura di sicurezza in politene/polipropilene.

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

Soluzione iniettabile: fiala incolore di vetro di tipo I°

Confezione contenente 5 fiale da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67 Frazione Granatieri Scandicci (FI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eptadone 5 mg/20 ml sciroppo contenitore monodose da 20 ml – AIC n. 006105047

Eptadone 10 mg/20 ml sciroppo contenitore monodose da 20 ml – AIC n. 006105035

Eptadone 20 mg/20 ml sciroppo contenitore monodose da 20 ml – AIC n. 006105023

Eptadone 1 mg/ml sciroppo flacone da 40 ml – AIC n. 006105050

Eptadone 1 mg/ml sciroppo flacone da 80 ml - AIC n. 006105062

Eptadone 10 mg/1ml soluzione iniettabile 5 fiale da 1 ml – AIC n. 006105011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 1952

Rinnovo: Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO