

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 5 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 10 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 20 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 40 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 60 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 100 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 500 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale	flacone da 1000 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale	flacone da 5 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale	flacone da 10 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale	flacone da 20 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale	flacone da 60 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale	flacone da 100 ml
Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale	flacone da 1000 ml

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale

1 ml di soluzione orale contiene:

Principio attivo: Metadone cloridrato 1 mg

1 flacone da 5 ml contiene:	Metadone cloridrato 5 mg
1 flacone da 10 ml contiene:	Metadone cloridrato 10 mg
1 flacone da 20 ml contiene:	Metadone cloridrato 20 mg
1 flacone da 40 ml contiene:	Metadone cloridrato 40 mg
1 flacone da 60 ml contiene:	Metadone cloridrato 60 mg
1 flacone da 100 ml contiene:	Metadone cloridrato 100 mg
1 flacone da 500 ml contiene:	Metadone cloridrato 500 mg
1 flacone da 1000 ml contiene:	Metadone cloridrato 1000 mg

#### Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale

1 ml di soluzione orale contiene:

Principio attivo: Metadone cloridrato 5 mg

1 flacone da 5 ml contiene:	Metadone cloridrato 25 mg
1 flacone da 10 ml contiene:	Metadone cloridrato 50 mg
1 flacone da 20 ml contiene:	Metadone cloridrato 100 mg
1 flacone da 60 ml contiene:	Metadone cloridrato 300 mg
1 flacone da 100 ml contiene:	Metadone cloridrato 500 mg
1 flacone da 1000 ml contiene:	Metadone cloridrato 5000 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, glicerolo, sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Sindromi dolorose di entità severa in pazienti che non rispondono più a un trattamento sequenziale con farmaci analgesici, antinfiammatori non steroidei, steroidei, oppioidi deboli. Trattamento di disassuefazione da narcotico-stupefacenti.

Il trattamento disintossicante e il trattamento di mantenimento devono essere eseguiti sotto controllo medico.

Se il metadone viene somministrato per il trattamento dell'eroino-dipendenza per più di tre settimane, il procedimento passa dal trattamento della sindrome acuta d'astinenza alla terapia di mantenimento.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il medicinale è una soluzione di metadone solo per somministrazione orale e non deve essere usato per iniezione.

##### Per il sollievo del dolore

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.

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

##### Per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppioidi

Il farmaco verrà somministrato giornalmente secondo il parere del medico e il programma di trattamento. Un ciclo di trattamento di disintossicazione non supererà i 21 giorni e non potrà essere

ripetuto prima di 4 settimane dopo la conclusione del precedente ciclo.

Gli schemi di dosaggio indicati più avanti sono raccomandati, ma possono essere mutati a seconda del giudizio clinico. Inizialmente una sola dose di 15-20 mg di metadone sarà spesso sufficiente per sopprimere i sintomi di astinenza. Si può somministrare altro metadone in più, se i sintomi da sottrazione non sono eliminati oppure se ricompaiono. Quando i pazienti sono fisicamente dipendenti da dosi elevate, può essere necessario superare questi livelli. Di solito 40 mg al giorno a dosi singole o suddivise costituiscono un livello di dose adeguato. La stabilizzazione può essere continua per 2-3 giorni e poi la quantità di metadone verrà gradualmente diminuita. La frequenza alla quale il metadone viene diminuito verrà determinata individualmente per ciascun paziente. In pazienti ospedalizzati, una riduzione giornaliera del 20% della dose pro die totale è in genere ben tollerata. In pazienti ambulatoriali può essere necessario uno schema di riduzione più lento.

Se il metadone viene somministrato per più di tre settimane, il procedimento viene considerato non più di disintossicazione o di trattamento della sindrome acuta di astinenza, ma di mantenimento, anche se lo scopo e l'intento possono essere l'eventuale astinenza totale.

Il trattamento di mantenimento può essere eseguito nel caso di consumatori di oppioidi con comprovata dipendenza stabilizzata, quando precedenti interventi multidisciplinari non abbiano dato risultati positivi. Tale trattamento è altresì indicato quando si tratti di soggetti con comprovata dipendenza da oppioidi e con infezione da HIV, in situazione immunitaria compromessa o con AIDS conclamato se il medico ritenga che un altro tipo di programma dia minori possibilità di astensione dall'uso di oppioidi.

La terapia sostitutiva, se ben condotta, riesce ad abolire il craving, ovvero la ricerca compulsiva dell'eroina e a dominare lo stato di ansia del tossicodipendente.

Per l'impiego su soggetti in stato di dipendenza consolidata da eroina, già noti alla struttura sanitaria, non è necessaria l'effettuazione di accertamenti mediante il test sistemico del naloxone, ma è certamente indispensabile ricercare la presenza di morfiniti nei liquidi biologici.

Si deve sottolineare che l'analisi delle urine è parte integrante del trattamento di mantenimento con metadone, per il controllo della presenza di sostanze stupefacenti e psicotrope.

Deve essere altresì verificato l'eventuale abuso di alcool.

Se le urine risultano positive agli oppioidi, è indispensabile rivalutare il caso.

Il dosaggio deve essere definito individualmente dal medico, in modo da prevenire l'insorgenza della necessità di eroina, tenendo conto delle condizioni psicofisiche del soggetto e delle patologie correlate.

Durante la fase di mantenimento alcuni pazienti ricevono per anni la stessa dose di metadone; per altri invece questa va periodicamente modificata in più o in meno. In ogni caso essa deve essere fissata in modo che gli effetti della somministrazione siano protratti per un periodo di almeno 24

ore. A titolo puramente indicativo, si tenga presente che la maggior parte dei pazienti si giova di dosi comprese tra 50 e 120 mg/die, a seconda del grado di tolleranza e della capacità di metabolizzare il farmaco.

### **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.

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, e durante l'allattamento, salvo nei casi indicati al paragrafo 4.6.

Il metadone non è indicato nell'analgesia ostetrica poiché la sua lunga durata di 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 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

#### Farmacodipendenza

Il metadone può provocare una farmacodipendenza 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.

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

L'uso concomitante di Metadone Cloridrato Molteni 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 Metadone Cloridrato Molteni 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 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 nel trattamento di disassuefazione 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. In tali pazienti il metadone è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### Asma e 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 preesistente, nell'ipossia e 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, per cui l'uso del medicinale è controindicato in tali patologie (vedere paragrafo 4.3).

#### Affezioni addominali acute

La somministrazione di metadone o di altri narcotici può confondere la diagnosi e 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, 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 dovrebbe essere somministrato con cautela a pazienti a rischio per l'insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT, ad esempio in caso di anamnesi positiva per prolungamento QT, malattie cardiache ad uno stadio avanzato, trattamento concomitante con farmaci che possono prolungare il QT.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

METADONE CLORIDRATO MOLTENI contiene 0,5 mg di sodio benzoato in 1 ml.

L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale) (vedere paragrafo 4.6).

Il medicinale contiene meno di 1 mmol per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

METADONE CLORIDRATO MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale contiene:

- Glicerolo: 10 g per 100 ml. Può causare mal di testa, disturbi gastrici e diarrea a dosi di metadone > 100 mg al giorno.
- Saccarosio: La massima dose giornaliera (120 ml, pari a 120 mg di metadone cloridrato) contiene 48 g di saccarosio. Da tenere in considerazione se ha problemi di instabilità dei livelli di glucosio nel sangue. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di sucralasi/isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

METADONE CLORIDRATO MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale contiene:

- Saccarosio: La massima dose giornaliera (24 ml, pari a 120 mg di metadone cloridrato) contiene 9,6 g di saccarosio. Da tenere in considerazione se ha problemi di instabilità dei livelli di glucosio nel sangue. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di sucralasi/isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### Interazioni farmacocinetiche

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

*Induttori dell'isoenzima CYP3A4.* Il metadone viene metabolizzato ad opera dell'isoenzima CYP3A4. Gli induttori di tale isoenzima (barbiturici, carbamazepina, fenitoina, nevirapina, rifampicina, efavirenz, amprenavir, spironolattone, 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 tali interazioni, sono stati riportati casi di sindrome d'astinenza, per cui si è reso necessario aumentare le dosi di metadone.

Dopo 3 settimane di terapia con efavirenz, le concentrazioni medie di picco e l'AUC del metadone 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 di metadone.

Quando la terapia con farmaci induttori del CYP3A4 viene sospesa, la dose di metadone deve essere ridotta.

#### *Induttori di enzimi metabolizzanti (inclusi CYP3A4 e CYP2B6)*

La somministrazione concomitante di metadone con metamizolo, un induttore di enzimi metabolizzanti inclusi CYP3A4 e CYP2B6, può causare una riduzione della concentrazione plasmatica del metadone, con potenziale diminuzione dell'efficacia clinica. Pertanto, deve essere usata cautela quando metamizolo e metadone sono somministrati contemporaneamente; la risposta clinica e/o i livelli di farmaco devono essere monitorati a seconda dei casi.

*Inibitori dell'isoenzima CYP3A4.* Dal momento che il metabolismo del metadone è mediato dall'isoenzima CYP3A4, la sua escrezione diminuisce in caso di co-somministrazione con farmaci che inibiscono il CYP3A4, quali: calcio antagonisti, alcuni agenti anti-HIV (ad esempio la delavirdina), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina), telitromicina, ciprofloxacina, alcuni antifungini (fluconazolo, itraconazolo), cannabinoidi, succo di pompelmo, cimetidina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluvoxamina, fluoxetina) e nefazodone. Il trattamento concomitante con fluvoxamina ha fatto registrare un aumento del 40-100% del rapporto tra la concentrazione plasmatica e la dose di metadone.

Se si prescrivono queste sostanze a pazienti in trattamento di mantenimento con metadone, si deve tenere conto del rischio di una overdose.

*Trattamento concomitante dell'infezione da HIV.* Gli inibitori delle proteasi antiretrovirali possono inibire il metabolismo del metadone a diversi gradi. Le reazioni più significative si verificano con il ritonavir, mentre la possibile interazione con l'abacavir in genere non richiede aggiustamenti della dose.

Alcuni inibitori delle proteasi (amprenavir, nelfinavir, abacavir, lopinavir/ritonavir e ritonavir/saquinavir) sembrano diminuire i livelli serici del metadone.

Il metadone riduce l'AUC e la  $C_{max}$  della didanosina e della stavudina, riducendo la biodisponibilità di tali farmaci. Il metadone può inoltre rallentare l'assorbimento e aumentare il metabolismo di primo passaggio dei suddetti farmaci.

Il metadone aumenta la concentrazione plasmatica della zidovudina somministrata sia per via orale che per via endovenosa: l'aumento dell'AUC della zidovudina risulta superiore dopo assunzione per via orale, rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Tali effetti sono dovuti all'inibizione della glucuronidazione della zidovudina e sua ridotta clearance renale. Durante il 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 da astinenza da oppioidi (cefalea, mialgia, fatica e irritabilità).

*Prodotti che influenzano l'acidità urinaria.* Il metadone è una base debole. Gli acidificanti urinari (ad esempio cloruro di ammonio) possono aumentare la clearance renale del metadone. In questa situazione, le dosi di metadone devono essere aumentate.

Il metadone può raddoppiare i livelli sierici della desipramina.

#### Interazioni farmacodinamiche

Gli antagonisti degli 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 dovute al metadone. Usati contemporaneamente possono provocare un aumento degli effetti neurologici, respiratori ed ipotensivi.

Gli effetti additivi o antagonisti dipendono dalle dosi 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 (altri analgesici narcotici, anestetici generali, fenotiazine, altri tranquillanti, sedativi ipnotici, antidepressivi triciclici ed altri depressori del sistema nervoso centrale compreso l'alcool) può provocare un aumento della depressione respiratoria, ipotensione e sedazione profonda o coma, 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 additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Gli analgesici oppioidi combinati con antimuscarinici possono causare severa stipsi o ileo paralitico, specialmente con l'impiego cronico.

#### Inibitori delle monoaminossidasi (MAO)

Per la possibilità di gravi reazioni, se in pazienti in trattamento con MAO inibitori è necessario l'uso del metadone, si deve effettuare un test di sensibilità, in cui piccole dosi crescenti vengono somministrate nel corso di parecchie ore durante le quali il paziente deve venire attentamente controllato.

L'uso concomitante di metadone ed antidiarroeici (difenossilato, loperamide) può portare a stipsi severa e possibilmente ad un aumento della depressione del SNC.

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.

Il metadone non deve essere associato ai medicinali capaci di prolungare l'intervallo QT, come ad esempio antiaritmici (sotalolo, amiodarone e flacainide), antidepressivi (paroxetina, sertralina) o antibiotici (eritromicina, claritromicina).

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.

#### 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 ed allattamento**

Il metadone è controindicato in gravidanza, per i possibili effetti sullo sviluppo fetale, e durante l'allattamento.

Peraltro, in presenza di un'evidente incapacità della tossicodipendente gravida di sospendere l'uso di eroina, il medico può decidere l'attuazione di un trattamento di mantenimento con metadone.

Tale trattamento deve essere protratto fino al termine della gravidanza a dosaggi tendenzialmente stabili, allo scopo di evitare l'eventuale comparsa di sintomi di astinenza nella madre e nel feto.

Qualora necessario, è possibile aumentare le dosi di metadone durante le ultime fasi della gravidanza per mantenere adeguato il livello di farmaco ed evitare così un eventuale abbandono della terapia.

Tuttavia, come per ogni altro trattamento farmacologico, dovranno essere attentamente valutati gli aspetti di rischio e di beneficio che esso comporta.

La riduzione del farmaco, se indispensabile, dovrà essere molto graduale, dovendosi evitare l'insorgenza di sintomi di astinenza.

L'eventuale sospensione del trattamento, per la quale è indispensabile la supervisione di uno specialista ostetrico, deve essere effettuata non prima della 14<sup>a</sup> settimana di gestazione e non dopo la 32<sup>a</sup> onde evitare, rispettivamente, il rischio di aborto e di parto pre-termine.

#### 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**

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di metadone cloridrato, organizzati secondo la classificazione MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

I rischi principali del metadone sono rappresentati dalla depressione respiratoria e in minor misura da depressione circolatoria, arresto respiratorio, shock ed arresto cardiaco.

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

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente comprendono: senso di vuoto alla testa, vertigini, sedazione, nausea, vomito, sudorazione e ipotensione ortostatica. Alcuni di questi effetti, più frequenti in soggetti in trattamento ambulatoriale, sono ovviabili tenendo i pazienti sdraiati.

Altri effetti indesiderati sono i seguenti.

##### Patologie del sistema nervoso

Euforia, disforia, debolezza, cefalea, insonnia, agitazione, disorientamento e disturbi visivi.

##### Patologie gastrointestinali

Bocca secca, anoressia, stipsi e spasmo delle vie biliari.

##### Patologie cardiache e vascolari

Rossore al viso, bradicardia, palpitazioni, svenimento e sincope.

##### Patologie renali e urinarie

Ritenzione urinaria o difficoltà alla minzione, effetto antidiuretico.

##### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Ridotta libido e/o impotenza sessuale.

#### Disturbi del sistema immunitario

Prurito, orticaria, altre reazioni cutanee, edema e raramente orticaria emorragica.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia (frequenza non nota).

### **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, respirazione alla 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 elevata dose di metadone, sono disponibili efficaci antagonisti dei narcotici per contrastare la depressione respiratoria, che è potenzialmente letale.

Si 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 della necessità.

Se la diagnosi è esatta e la depressione respiratoria è dovuta soltanto ad un sovradosaggio 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 e altre misure di sostegno.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC02

Il metadone cloridrato è un analgesico oppiaceo di sintesi, agonista dei recettori  $\mu$ , con attività farmacologiche qualitativamente simili a quelle della morfina.

Gli effetti della somministrazione di metadone, attivo anche per via orale, sono la rapida insorgenza di analgesia, la lunga durata d'azione nella soppressione dei sintomi da astinenza nei soggetti fisicamente dipendenti e, dopo somministrazione ripetuta, la tendenza ad esercitare effetti persistenti.

La sospensione del farmaco provoca una sindrome da astinenza simile, in termini qualitativi, a quella della 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 e una maggiore durata dell'effetto analgesico.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il metadone viene rapidamente assorbito per somministrazione orale (grazie ad una azione mediata dalla glicoproteina P – vedere paragrafo 4.5) e si ritrova nel plasma entro 30 minuti dalla somministrazione, raggiungendo la massima concentrazione ematica nelle 3-4 ore successive (con un effetto analgesico che inizia 45 minuti dopo la somministrazione. Dopo somministrazione sottocutanea o intramuscolare l'effetto analgesico inizia dopo 15 minuti).

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 si distribuisce nei tessuti, supera la barriera placentare e viene escreto nel latte.

Il metadone viene metabolizzato soprattutto a livello epatico (ad opera dell'isoenzima CYP3A4 – vedere paragrafo 4.5).

Il metadone immodificato ed i suoi metaboliti epatici (principalmente prodotti di N-demetilazione e ciclizzazione) vengono escreti con la bile e nelle urine.

La farmacocinetica presenta ampie variazioni interindividuali e differenze conseguenti alla somministrazione singola o ripetuta.

L'emivita di eliminazione può variare considerevolmente (da 15 a 60 ore), determinando la necessità di un attento aggiustamento del dosaggio.

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  $DL_{50}$  pari a 95 mg/kg per via orale, mentre per via endovenosa la  $DL_{50}$  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**

Saccarosio, glicerolo, sodio benzoato, aroma di limone, acido citrico, acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non note.

### **6.3 Periodo di validità**

Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale

Confezioni da 5 ml, 10 ml e 20 ml: due anni

Confezioni da 40 ml, 60 ml, 100 ml, 500 ml e 1000 ml: cinque anni

Dopo prima apertura del flacone multidose (100 ml, 500 ml e 1000 ml): 2 mesi

Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale

Due anni.

Dopo prima apertura del flacone multidose (60 ml, 100 ml, 1000 ml): 8 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale ben chiuso per riparare il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Metadone cloridrato MOLTENI 1 mg/ml soluzione orale

Confezioni da 5 ml, 10 ml e 20 ml con chiusura a prova di bambino: flacone di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino in polietilene ad alta densità

Confezione da 100 ml con chiusura a prova di bambino: flacone di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino in polietilene ad alta densità e adattatore per pipetta.

Confezioni da 5 ml, 10 ml e 20 ml, 40 ml, 60 ml, 100 ml e 500 ml: flacone PVC ambra con tappo a vite e guarnizione di polietilene.

Confezione da 1000 ml: flacone PVC ambra chiuso con sigillo di sicurezza e tappo a vite con guarnizione di polietilene.

Le confezioni soggette a prescrizione medica speciale sono munite di chiusura a prova di bambino.

La confezione da 100 ml con chiusura a prova di bambino è corredata di una pipetta graduata.

### Metadone cloridrato MOLTENI 5 mg/ml soluzione orale

Confezioni da 5 ml, 10 ml e 20 ml con chiusura a prova di bambino: flacone di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino in polietilene ad alta densità

Confezioni da 5 ml, 10 ml e 20 ml: flacone PVC ambra con tappo a vite e guarnizione di polietilene.

Confezioni da 60 ml e 100 ml con chiusura a prova di bambino: flacone di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino in polietilene ad alta densità e adattatore per pipetta.

Confezione da 1000 ml: flacone PVC ambra chiuso con sigillo di sicurezza e tappo a vite con guarnizione di polietilene.

Le confezioni soggette a prescrizione medica speciale sono munite di chiusura a prova di bambino.

Le confezioni da 60 ml e 100 ml sono corredate di una pipetta graduata.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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 SpA, S.S. 67, Fraz. Granatieri, Scandicci (FI)

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 mg/ml soluzione orale flacone da 5 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610019
1 mg/ml soluzione orale flacone da 5 ml	AIC n. 029610134
1 mg/ml soluzione orale flacone da 10 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610021
1 mg/ml soluzione orale flacone da 10 ml	AIC n. 029610146
1 mg/ml soluzione orale flacone da 20 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610033

1 mg/ml soluzione orale flacone da 20 ml	AIC n. 029610159
1 mg/ml soluzione orale flacone da 40 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610072
1 mg/ml soluzione orale flacone da 40 ml	AIC n. 029610173
1 mg/ml soluzione orale flacone da 60 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610084
1 mg/ml soluzione orale flacone da 60 ml	AIC n. 029610185
1 mg/ml soluzione orale flacone da 100 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610045
1 mg/ml soluzione orale flacone da 100 ml	AIC n. 029610161
1 mg/ml soluzione orale flacone da 500 ml	AIC n. 029610058
1 mg/ml soluzione orale flacone da 1000 ml	AIC n. 029610060
5 mg/ml soluzione orale flacone da 5 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610096
5 mg/ml soluzione orale flacone da 5 ml	AIC n. 029610197
5 mg/ml soluzione orale flacone da 10 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610108
5 mg/ml soluzione orale flacone da 10 ml	AIC n. 029610209
5 mg/ml soluzione orale flacone da 20 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610110
5 mg/ml soluzione orale flacone da 20 ml	AIC n. 029610211
5 mg/ml soluzione orale flacone da 60 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610223
5 mg/ml soluzione orale flacone da 100 ml con chiusura a prova di bambino	AIC n. 029610235
5 mg/ml soluzione orale flacone da 1000 ml	AIC n. 029610122

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 1993/Dicembre 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**