

sp. zn. sukls112867/2023

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sublana 10 mg/ml koncentrát pro perorální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro perorální roztok obsahuje 10 mg methadon-hydrochloridu, který je ekvivalentní 8,95 mg methadonu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

1 ml koncentrátu pro perorální roztok obsahuje 1,8 mg methylparabenu a 0,2 mg propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro perorální roztok

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok hořké chuti bez viditelných částic.

Hustota přípravku Sublana při 20°C je 1,00 g/ml.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Methadon hydrochlorid, léčivá látka přípravku Sublana, je používána k perorální udržovací léčbě potvrzené závislosti na opioidech (substituční léčba) u dospělých ve spojení s lékařskou kontrolou a odpovídající psychosociální péčí dle právního základu příslušných národních předpisů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Methadon má být vydáván pouze lékaři se zkušenostmi a specializací k léčbě drogově závislých pacientů.

Methadon hydrochlorid působí po dobu nejméně 24 hodin a má být podáván každý den ve stejný čas.

#### Dávkování

##### Dospělí

Tento léčivý přípravek musí být užíván perorálně s jídlem nebo bez jídla.

Tento přípravek musí před použitím rozředit zdravotnický pracovník. Prosím nahlédněte do části “Způsob podání” v tomto bodu, stejně jako do bodu 6.6 pro další instrukce.

Počáteční dávka má být podána ráno.

Tento přípravek se nesmí aplikovat injekčně.

Dávka má být titrována dle individuálních potřeb pacienta.

Dávku podává pouze lékař nebo jiná osoba pověřená lékařem. Množství, které se má užít, není nikdy odměřováno pacientem.

Dávkování je založeno na výskytu abstinčních symptomů a musí být přizpůsobeno každému pacientovi dle jeho nebo její individuální situace a potřeb. Obecně platí, že je po úpravě dávky cílem podat co nejnižší možnou udržovací dávku.

Místní doporučení se mohou lišit od dávkování, které je popsáno níže, a měla by být dodržována.

### **Zahájení léčby**

Obecně platí, že úvodní dávka bude v rozmezí 20 – 30 mg. V případech, kdy je tolerance na opioidy vysoká, může být obvyklá úvodní dávka v rozmezí 25 – 40 mg.

Je třeba poznamenat, že ke ztrátě opioidní tolerance může dojít během několika dní po vysazení/redukci pravidelného užívání opioidů.

Pacientům s nízkým nebo nejasným prahem tolerance (např. po propuštění z vězení) má být podána nejnížší možná počáteční dávka.

Aby se předešlo syndromu z vysazení, může být první den večer podána další dávka v závislosti na subjektivním a objektivním účinku. Toto by mělo být v příslušných případech prováděno pouze pod přísným lékařským dohledem za hospitalizace.

Pokud se objeví abstinční příznaky, má být dávka postupně zvyšována maximálně o 5-10 mg methadon hydrochloridu naráz. Úprava dávky je ukončena, pokud se již abstinční příznaky nevyskytují. Je třeba brát v úvahu meze individuální tolerance.

Individuální dávkování během titrační fáze se provádí použitím různých objemů měřených přiloženou odměrnou pipetou s přesností na 0,25 ml (odpovídající 2,5 mg methadon hydrochloridu, velikost balení 100, 150, 300, 500 ml) nebo odměrným kalíškem s přesností na 0,5 ml (odpovídající 5,0 mg methadon hydrochloridu, velikost balení 1000 ml). Přesně odměřená jednotlivá dávka může být naředěna různými objemy podle předepisujícího lékaře. Pro přípravu roztoku připraveného k použití viz část “Způsob podání” stejně tak jako způsob ředění v bodu 6.6 a stabilita v bodu 6.3.

Methadon hydrochlorid	Sublana (odměrná pipeta se stupnicí po 0,25 ml nebo odměrný kalíšek se stupnicí po 0,5 ml)
5 mg	0,5 ml
10 mg	1 ml
15 mg	1,5 ml
20 mg	2 ml
25 mg	2,5 ml
30 mg	3 ml
35 mg	3,5 ml

40 mg	4 ml
45 mg	4,5 ml
50 mg	5 ml
55 mg	5,5 ml
60 mg	6 ml
65 mg	6,5 ml
70 mg	7 ml
75 mg	7,5 ml
80 mg	8 ml
85 mg	8,5 ml
90 mg	9 ml
95 mg	9,5 ml
100 mg	10 ml

### **Udržovací terapie**

Dávka má být zvyšována maximálně o 10 mg, dokud není dosaženo udržovací léčby. Methadon má pomalou rychlost eliminace vedoucí k pomalému rozvoji tolerance a každé zvýšení dávky může způsobit respirační depresi v časovém rámci 1-2 týdny. Většina pacientů bude vyžadovat 60-120 mg denně pro účinnou a bezpečnou léčbu; nicméně někteří pacienti mohou potřebovat vyšší dávky. Vyšší dávky mají být podány v individuálních opodstatněných případech a pouze pokud může být vyloučeno současné požití dalších látek. Je doporučeno stanovení hladin methadonu v plasmě.

Obecně se methadon podává jednou denně. Pokud je podáván častěji, existuje možné riziko kumulace a předávkování. Nejvyšší doporučená dávka je 150 mg/den a má být podána pouze ve výjimečných případech (pokud národní směrnice nedoporučují jinak). Důvod k tomuto omezení je zvýšená incidence prodloužení QT intervalu, Torsade de Pointes a případů srdeční zástavy při vyšších dávkách (viz bod 4.4).

### **Převedení na jiné substituční látky**

Pokud byl pacient léčen kombinací agonisty/ antagonisty (např. buprenorfin), má být dávka po zahájení léčby methadonem postupně snižována. Dávka methadonu má být postupně snižována na 30-50 mg/denně, pokud je léčba přerušena a je plánováno převedení na léčbu sublingválním buprenorfinem (zejména v kombinaci s naloxonem). Vyšší dávky methadonu mohou vést k vynucenému abstinenciálnímu syndromu z důvodu silnější vazby buprenorfinu na  $\mu$ -receptor a jeho parciálního agonismu. Pokud jsou evidentní objektivní abstinenciální příznaky, má být provedena indukce buprenorfinem, abychom zabránili vyvolání abstinenciálních příznaků.

V případě převedení z levomethadonu na methadon, musí být přihlédnuto k poměru dávky 1:2 (levomethadon:methadon), tj. 10 mg levomethadon hydrochloridu odpovídá dávce 20 mg methadon hydrochloridu (2 ml přípravku Sublana).

U některých pacientů může být nutná dodatečná úprava dávkování, pokud přechází z levomethadonu na methadon.

### **Změna dávkování**

Změna dávkování má být prováděna lékařem odpovědným za další léčbu pouze po konzultaci s ošetřujícím lékařem, který rozhoduje o udržovacích dávkách.

### **Snižování dávky a přerušování léčby**

Přerušování léčby musí probíhat postupně, pokud možno po malých krocích (což odpovídá 5-10 mg methadon hydrochloridu) v průběhu několika týdnů až měsíců, na základě individuálních potřeb pacienta se zvláštní pozorností na potenciální současné požití dalších látek (kontrola vzorků moči).

Rychlé přerušování léčby methadonem vede ve velmi krátké době k syndromu z vysazení a snížení tolerance opiátů.

Vysoké dávky opiátů jsou tolerovány, pouze pokud jsou užívány dlouhou dobu. To znamená, že pacient musí být velice zřetelně informován o opiátové toleranci a riziku rekurence včetně rizika smrtelného předávkování.

#### Pediatrická populace:

##### *Děti a dospívající*

Užívání přípravku Sublana se u dětí a dospívajících nedoporučuje vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

##### *Dospívající od 15 let*

Data o užití methadonu u dospívajících od 15 let jsou k dispozici, ale nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Starší pacienti nad 65 let

Z důvodu snížené clearance může být nutné snížení dávky u starších pacientů, aby se zabránilo předávkování.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

V případě poruchy funkce ledvin nebo mírné až středně závažné poruchy funkce jater, může být nutné prodloužit interval mezi dávkami nebo snížit dávku. V případě stabilního chronického onemocnění jater není nezbytné upravovat udržovací dávky (pro další informace viz bod 4.3 a 4.4).

#### Těhotné pacientky

Těhotným pacientkám může být nutné podávat přípravek dvakrát denně z důvodu zrychleného metabolismu přes indukci enzymů, sníženou absorpci, stejně jako zvýšenou clearance (pro další informace viz bod 4.6).

#### Způsob podání

Perorální podání.

#### Sublana

Přípravek Sublana je možno ředit konzervovanými a vazkými ředidly ve volně volitelných poměrech nebo čištěnou vodou v poměru až 1:3 (1 díl koncentrátu a až 2 díly čištěné vody). K okamžitému užití lze koncentrát ředit vodou nebo ovocným džusem (např. jablečným nebo pomerančovým džusem s výjimkou grepového džusu – viz bod 4.5) viz bod 6.6. Balení obsahuje odměrnou pipetu (velikost balení: 100, 150, 300, 500 ml) nebo odměrný kalíšek (velikost balení 1000 ml) k odměření požadované dávky.

Aby se předešlo nejasnostem, ředidla a koncentrace ředění v mg/ml, včetně data výroby, mají být uvedena na použitých lahvích.

Musí být zajištěno, že denní dávka je užívána pod dohledem a vizuální kontrolou (např. v lékárně) v souladu s právním základem příslušných národních předpisů nebo pokud národní směrnice doporučují jinak.

Lékař musí informovat pacienta, že perorální podání je jedinou povolenou a bezpečnou cestou podání tohoto léčivého přípravku. Dále musí zdůraznit potenciální důsledky jakéhokoli zneužití.

[V případě předpisu pro užití doma se lékař musí ujistit, že:

- jsou co možná nejvíce vyloučena rizika pro pacienta a okolí plynoucí z předpisu pro použití doma
- pacient užívá předepsanou substituční látku výhradně, jak je zamýšleno

Předepisování k domácímu užití musí být ihned přerušeno, pokud je látka pacientem zneužívána]

Délka léčby je v souladu s celkovým rámcem terapeutického konceptu s vývojem substituční terapie, dohodnutým terapeutickým cílem a individuálními potřebami pacienta.

Délka léčby se může pohybovat v rozmezí od krátkodobé (například substituce drogově závislých pacientů během hospitalizace) až po dlouhodobou.

Instrukce pro ředění tohoto léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek nesmí být podáván v případě:

- hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- těžkého bronchiálního astmatu nebo jiného stavu spojeného s bronchiální obstrukcí
- středně těžkého nebo těžkého poškození respiračního centra a respiračních funkcí
- prodloužení QT intervalu, včetně vrozeného syndromu dlouhého QT intervalu

Podobně jako u všech opioidů nesmí být tento přípravek podáván pacientům s těžkým jaterním poškozením, protože může u pacientů s těžkým poškozením jater vyvolávat portosystémovou encefalopatii.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba musí být prováděna s extrémní opatrností v případě:

- vysoce rizikových pacientů: součástí klinického stavu drogové závislosti může být pokus o sebevraždu opiáty, zejména v kombinaci s tricyklickými antidepresivy, alkoholem a jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (CNS). U pacientů vykazujících perzistentní vysoce rizikové chování dohromady s nekontrolovatelným užíváním drog navzdory vhodné farmakoterapeutické intervenci má být zváženo individuální hodnocení a léčebný plán, který může zahrnovat hospitalizaci.
- náhlé příhody břišní. Jako u ostatních  $\mu$ -agonistů může léčba methadonem zastřít diagnózu nebo klinický průběh u pacientů trpících náhlou příhodou břišní.

#### Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Methadon je lék s návykovým potenciálem a může způsobit závislost v případě dlouhodobého a opakovaného užití. Objevuje se fyzická a psychická závislost, stejně jako tolerance. Methadon může způsobit somnolenci a snížené vědomí. Po opakovaném užití může dojít k toleranci těchto příznaků.

Náhlé vysazení léčby může vést k abstinčním příznakům.

Methadon musí být používán pouze lékaři oprávněnými k léčbě opiátové/opioidové závislosti pacientů, protože běžná dávka užívaná k substituční léčbě může vést k závažné intoxikaci končící smrtí u pacientů bez opiátové tolerance.

Při opakovaném podávání methadonu se může jako u jiných opioidů rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Sublana může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD (porucha z užívání opioidů, Opioid Use Disorder).

U pacientů bude nutné sledovat známky chování motivovaného získáním návykové látky (např. příliš časté žádosti o opakované předepsání). To se týká i kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a symptomy OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

#### Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

#### Gastrointestinální motilita

Opioidy včetně methadonu mohou způsobovat zácpu, která je obzvlášť nebezpečná u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto je třeba časně zahájit opatření k zabránění vzniku zácpy.

#### **Opatření**

Je potřeba zvláštní lékařský dohled v případě:

- hypotenze s hypovolemií,
- onemocnění žlučovodu,
- obstrukčního a zánětlivého onemocnění střev,
- hypertrofie prostaty s tvorbou zbytkové moči,
- známého prodloužení QT intervalu nebo při podezření na něj (může být způsobeno podáváním jiných léků) nebo elektrolytových abnormalit, zejména hypokalemie,
- klinicky významné bradykardie,
- pokročilé nebo ischemické choroby srdeční,
- anamnézy poruch srdečního vedení,
- léčby antiarytmiky I. a III. třídy,
- těhotenství a laktace (viz bod 4.6),
- poruchy vědomí,
- současného užití látek tlumících CNS nebo dýchání,
- poruch, u kterých je třeba se vyvarovat útlumu dýchání,
- zvýšeného intrakraniálního tlaku,
- zahájení nebo ukončení antiretrovirové terapie, protože antiretrovirové látky mohou snižovat, nebo zvyšovat hladiny methadonu (viz bod 4.5),
- pankreatitidy,
- současné léčby inhibitory cytochromu P450 CYP3A4 (viz bod 4.5),
- záchvatů
- hypotyreózy
- adrenokortikální nedostatečnosti
- šoku
- myasthenia gravis.

#### **Zvláštní rizika u pacientů užívajících substituční léčbu**

- Methadon má potenciál ke zneužívání a závislosti, která se podobá ostatním opioidům.

- Během substituční léčby jsou nutné testy moči na přítomnost opiátů (i kvantitativní analýza), barbiturátů, metakvalonu a benzodiazepinů a pokud je třeba na přítomnost kokainu, amfetaminu a jejich metabolitů; viz právní základ příslušných národních předpisů.
- V případě vysokých denních dávek je nutné pečlivé lékařské sledování s ohledem na somatické a duševní poruchy.
- Léčba antagonisty opioidů vede k abstinenčním příznakům.
- Přerušování léčby by mělo být vždy prováděno postupně, aby nedošlo k abstinenčním příznakům (viz bod 4.2).

### ***Adrenální nedostatečnost***

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní adrenální nedostatečnost vyžadující monitorování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky adrenální nedostatečnosti mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

### ***Snížení hladiny pohlavních hormonů a zvýšení hladiny prolaktinu***

Dlouhodobé používání opioidních analgetik může být spojeno se snížením hladin pohlavních hormonů a zvýšením hladiny prolaktinu. Mezi jejich příznaky patří pokles libida, impotence nebo amenorea.

### ***Hypoglykemie***

V souvislosti s nadměrnou nebo zvýšenou dávkou metadonu byla zaznamenána hypoglykemie. Při zvyšování dávky se doporučuje pravidelné sledování glykemie (viz bod 4.8 a 4.9)

### ***Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky***

Pacient musí být odpovídajícím způsobem informován, že současné užívání přípravku Sublana a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (alkohol, ilegální opiáty, jiné látky tlumící CNS jako jsou hypnotika, nebo další substituční látky) může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Sublana současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

### ***Srdeční arytmie***

Klinické studie ukázaly, že k prodloužení QT intervalu dochází během léčby methadonem méně často. Následkem toho existuje riziko pro rozvoj polymorfni komorové tachykardie (Torsade de Pointes). Obecně se doporučuje před léčbou methadonem EKG monitoring, zejména u pacientů s rozpoznáním rizikem prodloužení QT intervalu nebo v případech současné léčby látkami s potenciálem prodloužení QT intervalu. EKG monitoring má být zopakován 2 týdny po zahájení léčby, aby se prokázal a kvantifikoval efekt methadonu na QT interval.

Kromě toho monitorování EKG má být provedeno před zvýšením aplikované dávky nad 100 mg/den a 7 dní po zvýšení dávky.

Methadon má být podáván s opatrností pacientům s rizikem rozvoje prodlouženého QT intervalu, např. v případě:

- anamnézy abnormalit srdečního vedení,
- pokročilé nebo ischemické choroby srdeční,
- onemocnění jater,
- rodinné anamnézy náhlého úmrtí,
- elektrolytových abnormalit, tzn. hypokalemie, hypomagnezemie,

- souběžné léčby látkami, které mají potenciál prodlužovat QT interval,
- souběžné léčby látkami, které mohou způsobovat elektrolytové abnormality,
- souběžné léčby inhibitory cytochromu P450 CYP3A4 (viz bod 4.5).

### **Plíce a dýchání**

Stejně jako ostatní opioidy má být methadon podáván s opatrností u pacientů s astmatem, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo cor pulmonale a u pacientů s velmi omezenou dechovou rezervou, preexistující poruchou dechových funkcí, hypoxií nebo hyperkapnií. Dokonce i při běžných terapeutických dávkách narkotik může u těchto pacientů dojít k poklesu respirační aktivity se současným zvýšeným odporem v dýchacích cestách kulminujícím v apnoe.

U pacientů s predispozicí k atopickým projevům, s preexistujícím astmatem, kožními vyrážkami a eosinofilií může dojít k exacerbaci.

### **Intrakraniální tlak**

Respiračně depresivní účinky omamných látek a jejich schopnost zvyšovat tlak cerebrospinální tekutiny mohou být významně zvýrazněny v přítomnosti poranění hlavy nebo preexistujícího zvýšení intrakraniálního tlaku. Opioidy dále způsobují nežádoucí účinky, které mohou zastírat klinický průběh u pacientů s poraněním hlavy.

S ohledem na profil účinnosti methadonu jako  $\mu$ -agonisty, musí být methadon použit k léčbě těchto pacientů s velkou opatrností a pouze pokud je to považováno za nezbytné.

### **Další informace**

Ukončení léčby po opakovaném užití nebo aplikaci opioidního antagonisty vyvolává abstinenci příznaky.

Užívání methadonu pacienty bez opioidové tolerance je život ohrožující a může vést k úmrtí v důsledku zástavy dechu. Proto je trvale povinné uchovávat tento léčivý přípravek na bezpečném místě a mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Sublana je určen pouze k substituční léčbě a perorálnímu užití. Intravenózní zneužití přípravku Sublana může vést k závažným nežádoucím účinkům s potenciálně fatálním koncem.

### **Současná konzumace**

Zneužívání drog, alkoholu a léčivých přípravků během substituční léčby může vést k život ohrožujícím stavům a tomu musí být zabráněno všemi prostředky. V případě potřeby mohou být prováděny pravidelné kontroly moči za účelem zjištění užití jiných ilegálních drog.

### **Bolest a komorbidita během substituční léčby**

Účinek methadonu tlumit bolest může zakrývat příznaky možných komorbidit. Pacienti mají být v případě potřeby informováni a přiměřeně sledováni.

V případě bolesti během substituční léčby je možná dodatečná analgetická medikace až po ověření somatické korelace (pokud je třeba, péče ve specializovaném centru).

Doporučuje se snížit dávku u starších pacientů, pacientů s poruchou funkce ledvin nebo těžkým chronickým jaterním onemocněním nebo u pacientů se špatným celkovým stavem (viz bod 4.2).

### **Pediatrická populace**

Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti použití přípravku Sublana u dětí a dospívajících do 14 let. Je zkušenost s léčbou dospívajících od 15 let.

Tento léčivý přípravek obsahuje **methylparaben a propylparaben**, které mohou způsobit alergické reakce, včetně reakce pozdního typu.

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

### ***Farmakokinetické interakce***

Inhibitory P glykoproteinu: methadon je substrát P-glykoproteinu; všechny léčivé přípravky, které inhibují P-glykoprotein (např. chinidin, verapamil, cyklosporin), proto mohou zvyšovat sérové koncentrace methadonu. Farmakodynamické účinky methadonu se mohou také zvýšit v důsledku zvýšeného průchodu hematoencefalickou bariérou.

Induktory enzymu CYP3A4: Methadon je substrát CYP3A4 (viz bod 5.2). Indukce CYP3A4 vede ke zvýšené clearance methadonu a ke snížení plazmatických hladin. Induktory tohoto enzymu (barbituráty, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexamethason, třezalka tečkovaná (*hypericum perforatum*)) mohou indukovat jaterní metabolismus.

Například u pacientů léčených methadonem (35-100 mg denně) se střední maximální plazmatická koncentrace a AUC snížily o 48 %, resp. 57 % po třítydenní léčbě 600 mg efavirenzu denně.

Následky indukce enzymu jsou výraznější, pokud je induktor podán po zahájení léčby methadonem. Po takových interakcích byly hlášeny abstinční příznaky, a proto může být nutné zvýšit dávku methadonu. Pokud je léčba induktorem CYP3A4 přerušena, měla by být dávka methadonu snížena.

Inhibitory enzymu CYP3A4: methadon je substrát CYP3A4 (viz bod 5.2). Inhibicí CYP3A4 se clearance methadonu sníží. Souběžné podávání inhibitorů CYP3A4 (např. kanabinoidy, klarithromycin, telithromycin, erythromycin, ciprofloxacin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, grapefruitová šťáva, cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon) může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím methadonu. Při současné léčbě fluvoxaminem bylo hlášeno zvýšení poměru mezi sérovými hladinami a dávkou methadonu o 40 – 100%. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepsány pacientům na udržovací léčbě methadonem, je třeba vzít v úvahu riziko předávkování.

Přípravky, které ovlivňují kyselost moči: methadon je slabá base.

Acidifikátory moči (jako je chlorid amonný a kyselina askorbová) mohou zvyšovat renální clearance methadonu. Pacientům, kteří jsou léčení methadonem, se doporučuje vyhýbat se přípravkům, které obsahují chlorid amonný.

Souběžná léčba infekce HIV: zdá se, že některé inhibitory proteázy (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir a ritonavir/saquinavir) snižují sérové hladiny methadonu. Pokud je ritonavir podáván samostatně, AUC methadonu se zvýší dvojnásobně. Plazmatické hladiny zidovudinu (nukleosidový analog) se zvyšují se současným podáním methadonu, jak po perorálním, tak po intravenózním podání zidovudinu. Toto je více zjevné po perorálním než po intravenózním podání zidovudinu. Tento účinek může být způsoben inhibicí glukuronidace zidovudinu, doprovázenou jeho sníženou clearance. Během léčby methadonem musí být u pacientů pečlivě sledovány příznaky toxicity způsobené zidovudinem, protože může být nezbytné snížit dávku zidovudinu. Souběžné užívání zidovudinu a methadonu může vést k typickým opioidním abstinčními příznakům (bolest hlavy, myalgie, únava a podrážděnost) v důsledku vzájemné interakce mezi těmito dvěma látkami (zidovudin je induktor CYP3A4).

Didanosin a stavudin: methadon oddaluje absorpci a zvyšuje metabolismus prvního průchodu stavudinu a didanosinu, což způsobuje sníženou biologickou dostupnost stavudinu a didanosinu.

Methadon může zdvojnásobit sérové hladiny desipraminu.

Souběžné podávání přípravku Sublana s metamizolem, který je induktorem enzymů podílejících se na metabolismu léčiv, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací přípravku Sublana s možným snížením klinické účinnosti.

Proto se doporučuje opatrnost při souběžném podávání metamizolu a přípravku Sublana; podle potřeby je třeba sledovat klinickou odpověď a/nebo plazmatické hladiny léků.

Současná léčba infekce hepatitidou C:

V klinických studiích telaprevil signifikantně snížil maximální plazmatické koncentrace methadonu.

Kanabidiol: Současné podávání kanabidiolu může vést ke zvýšené koncentraci methadonu v plazmě.

### ***Farmakodynamické interakce***

Opioidní antagonisté: naloxon a naltrexon neutralizují účinky methadonu a indukují abstinenci příznaky. Podobně může abstinenci příznaky vyvolat buprenorfin.

Anestetika, sedativa/hypnotika jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (např. jiné opioidy, alkohol, barbituráty, chloralhydrát a klomethiazolu, anxiolytika, antipsychotika, antihistaminika 1. generace a tricyklická antidepresiva):

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich společného užívání (viz bod 4.4). Antipsychotika mohou zvyšovat sedativní a hypotenzní účinky methadonu.

Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Inhibice peristaltiky: souběžné užívání methadonu a léčivých přípravků inhibujících peristaltiku (loperamid a difenoxylát) může mít za následek závažnou zácpu a zvýšení depresivních účinků na CNS. Opioidy v kombinaci s antimuskariny mohou způsobit závažnou zácpu nebo paralytický ileus, zejména při dlouhodobém užívání.

Prodloužení QT intervalu: methadon se nemá kombinovat s léčivými přípravky, které mohou prodloužovat QT interval, jako jsou antiarytmika (sotalol, amiodaron a flekainid), antipsychotika (thioridazin, haloperidol, sertindol, fenotiaziny a ziprasidon), antidepresiva (paroxetin, sertralin) nebo antibiotika (erythromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

Serotonergní léky: Serotonergní syndrom se může vyskytnout při současném podávání methadonu s petidinem, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a serotonergními látkami, jako jsou selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva (TCA). Mezi příznaky serotoninového syndromu mohou patřit změny psychického stavu, autonomní nestabilita, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

Inhibitory MAO: Souběžné podávání inhibitorů MAO může mít za následek zvýšení inhibice CNS, hypotenzi a/nebo apnoe.

Analgetika: analgetický efekt substituční léčby může být nedostatečný u pacientů na stabilní dávce methadonu, u nichž se vyskytuje fyzické trauma, pooperační bolest nebo jiné formy akutní bolesti.

Těmto pacientům je třeba podávat analgetika, včetně opioidů, která by byla indikována u jiných pacientů, pociťujících stejnou bolest.

Pacienti na methadonové léčbě, kteří dostávají opioid k léčbě akutní bolesti, mohou potřebovat vyšší a/nebo častější dávky v porovnání s jinými pacienty bez opiatové tolerance v důsledku opioidní tolerance způsobené methadonem.

### ***Diagnostické/laboratorní interakce***

Studie vyprazdňování žaludku: opioidy mohou oddálit vyprazdňování žaludku a tím způsobit neplatné výsledky testů.

Hepatobiliární zobrazovací metoda používající technecium-(99mTc) disofenin:

technecium-(99mTc) disofenin se nedostane do tenkého střeva, protože opioidní analgetika mohou způsobovat konstriktci Oddiho svěrače a zvýšení tlaku ve žlučových cestách. To může oddálit zobrazení a napodobovat tak obstrukci hlavního žlučovodu/ductus hepaticus communis.

Tlak cerebrospinální tekutiny: tlak cerebrospinální tekutiny může být zvýšený; tento efekt je následek deprese dýchání indukované zadržováním oxidu uhličitého.

Plazmatická amyláza nebo lipáza: hladiny plazmatické amylázy nebo lipázy se mohou zvýšit, protože opioidy mohou způsobovat kontrakci Oddiho sfinkteru a zvýšení tlaku ve žlučových cestách; testy k stanovení těchto enzymů mohou být narušeny po dobu až 24 hodin po podání léčiva.

Vyšetření moči: methadon může modifikovat testy moči a způsobit pozitivní výsledek při dopingové kontrole.

Těhotenské testy: methadon může interferovat s močovými těhotenskými testy.

*Pediatrická populace*

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Methadon prochází placentou.

Užívání methadonu během těhotenství musí být striktně indikováno a doprovázeno náležitým monitorováním, nejlépe ve specializovaném zdravotnickém centru.

Chronické užívání během těhotenství může vést k návyku a závislosti plodu stejně jako k abstinčním příznakům, respirační depresi a nízké tělesné hmotnosti novorozence. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Musí být zajištěna adekvátní substituce a prevence abstinčních příznaků během těhotenství, aby se minimalizovalo poškození plodu. Během těhotenství může být nezbytné zvýšit dávku v důsledku enzymové indukce. S ohledem na prospěch plodu, může být vhodné/účelné rozdělit denní dávku, aby se předešlo vysokým hladinám plazmatických koncentrací a kompenzovat zrychlenou degradaci methadonu, čímž se zabránilo vzniku abstinčních příznaků.

Snížení dávky nebo vysazení léčiva během těhotenství musí být vždy prováděno na základě pečlivého monitorování matky a pouze po přísném posouzení prospěchu/rizika.

Odvýkání novorozence musí být provedeno na adekvátní jednotce intenzivní péče pro děti, protože léčba methadonem může vést k návyku a závislosti plodu, stejně jako k abstinčním příznakům u novorozence, které vyžadují léčbu.

Přibližně 60-80 % novorozenců vyžaduje hospitalizační léčbu kvůli novorozeneckým abstinčním příznakům. Úprava dávkování (zejména snížení dávky) může být potřebná 1-2 týdny po narození.

Kojení

Metadon se v nízkých hladinách vylučuje do mateřského mléka. Při rozhodnutí o doporučení kojení je třeba zvážit stanovisko odborného lékaře a zohlednit, zda žena užívá stabilní udržovací dávku metadonu a zda pokračuje v užívání nedovolených látek. Pokud je zvažováno kojení, má být dávka metadonu co nejnižší. Předepisující lékaři mají kojící ženu upozornit, aby sledovala kojence z hlediska sedativních účinků a obtíží s dýcháním a v případě jejich výskytu vyhledala okamžitou lékařskou pomoc. I když množství metadonu vyloučeného do mateřského mléka není dostatečné pro úplné potlačení příznaků z vysazení u kojených dětí, může oslabit závažnost novorozeneckého abstinčního syndromu. Pokud je třeba přerušit kojení, má se tak učinit postupně, protože při náhlém odstavení by mohlo u kojence dojít k zesílení abstinčních

příznaků. V dlouhodobých studiích byly užívány dávky 25-110 mg methadonu během období laktace. Koncentrace methadonu jsou v mateřském mléce obvykle nízké a zvyšují se v průběhu prvních 30 dní.

#### Fertilita

Nezdá se, že by methadon narušoval fertilitu u žen.

Studie u mužů v udržovacím methadonovém programu ukázaly, že methadon snižuje sérovou hladinu testosteronu a významně potlačuje objem ejakulátu a motilitu spermií. Počty spermií u mužů léčených methadonem byly dvakrát tak vysoké než u kontrol, avšak to odráželo nedostatečné zředění seminálními sekrety.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že psychomotorické a kognitivní funkce nejsou narušeny během stabilní substituční léčby, nemá methadon žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Zda je pacient schopný řídit a obsluhovat stroje, musí být rozhodnuto ošetřujícím lékařem s ohledem na individuální reakce a příslušné dávkování.

Aktivní účast v provozu nelze doporučit na začátku léčby, během titrace dávky, pokud se objeví abstinenční příznaky nebo v případě společného užívání látek, které poškozují kognitivní funkce.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky methadonu jsou obecně stejné jako u jiných opioidů. Nejčastěji se vyskytla nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány u asi 20 % pacientů, kteří podstupují ambulantní léčbou methadonem, kdy je lékařská kontrola často neuspokojivá.

Dlouhodobé užívání methadonu může způsobovat závislost morfinového typu. Abstinenční příznaky jsou podobné těm, které byly zaznamenány u morfinu a heroinu, jsou však méně intenzivní, ale trvají déle. Nejzávažnější nežádoucí účinek methadonu je respirační deprese, která se může objevit během stabilizační fáze. Byly hlášeny případy apnoe, šoku a srdeční zástavy.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů. Tyto reakce jsou častěji pozorovány u jedinců, kteří netolerují opioidy. Frekvenční kategorie jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému (MedDRA)	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Reverzibilní trombocytopenie byla hlášena u pacientů s chronickou hepatitidou, kteří jsou závislí na opioidech.
Endokrinní poruchy	Není známo	Zvýšené hladiny prolaktinu při dlouhodobém podávání.
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Retence tekutin
	Není známo	Anorexie, hypokalemie, hypomagnezemie, hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Euforie, halucinace
	Méně časté	Dysforie, agitovanost, insomnie, desorientace,

		snížené libido
	Není známo	Závislost
Poruchy nervového systému	Časté	Sedace
	Méně časté	Bolest hlavy, synkopa
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění, mióza, suchost očí
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Není známo	Ztráta sluchu
Srdeční poruchy	Vzácné	Bradykardie, palpitace, případy prodlouženého QT intervalu a torsade de pointes byly hlášeny zejména u vysokých dávek methadonu.
Cévní poruchy	Méně časté	Zrudnutí obličeje, hypotenze
	Vzácné	Šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plicní edém, exacerbace astmatu, suchost nosu, respirační deprese, zejména u velkých dávek
	Vzácné	Dechová zástava
	Není známo	Syndrom centrální spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení
	Časté	Zácpa
	Méně časté	Xerostomie, glositida
	Vzácné	Snížená pohyblivost střev (ileus)
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Dyskineze žlučových cest
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Přechodná vyrážka, pocení.
	Méně časté	Pruritus, kopřivka, jiná vyrážka a ve velmi vzácných případech krvácivá kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence moči, antidiuretické účinky
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Snížená potence, galaktorea, dysmenorea a amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, ospalost
	Méně časté	Otok dolních končetin, astenie, edém, hypotermie
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti

### **Reference**

Při dlouhodobém užívání methadonu stejně jako v případě udržovací léčby nežádoucí účinky postupně a progresivně odeznívají během období několika týdnů,. Často však trvale přetrvá zácpa a zvýšené pocení.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### ***Otravy jednotlivců bez opiátové tolerance***

Může dojít k život ohrožujícím otravám i při nižších dávkách než se užívá k substituční léčbě, zejména u osob bez opiátové tolerance (především u dětí). U dospělých bez opiátové tolerance k tomu může dojít přibližně při dávce 20 mg methadon hydrochloridu.

### Pediatrická populace

U dětí do 5 let může tato situace nastat u dávek přibližně 1 mg, u starších dětí začíná přibližně na 3 mg.

### ***Známky a příznaky nadměrného užívání methadonu***

Interakce mezi vznikem a trváním opioidní tolerance a dávkou methadon hydrochloridu může být složitá. Pokud pacienti vykazují známky a symptomy z nadměrného působení methadon hydrochloridu charakterizované “zvláštním pocitem”, sníženou schopností soustředění, ospalostí a pocitem závratě ve stoje, doporučuje se snížení dávky.

### Příznaky předávkování

Předávkování je charakterizováno depresí dýchání (pokles dechové frekvence a/nebo dechového objemu, Cheyneovo-Stokesovo dýchání, cyanóza), extrémní somnolencí progredující v stupor nebo koma, miózu, ochablostí kosterního svalstva, vlhkou kůží a někdy bradykardií a hypotenzí. Závažné předávkování, obzvláště intravenózní cestou, může způsobit apnoe, cirkulační kolaps, srdeční zástavu a úmrtí. Byla hlášena hypoglykémie.

Při předávkování methadonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

### Léčba předávkování

Pokud je to nutné, musí být okamžitě zahájena urgentní opatření nebo intervence intenzivní péče (např. intubace a ventilace). K léčbě příznaků intoxikace mohou být použity specifické antagonisté opiátů (např. naloxon). Jednotliví antagonisté opiátů se liší v dávce (je třeba brát v úvahu informace výrobce!). Zejména je třeba vzít v úvahu, že depresivní účinek methadonu na dýchání může být dlouhotrvající (36-48 hodin), zatímco antagonisté opiátů jsou krátkodobě působící látky (1-3 hodiny). Po remisi antagonistických účinků mohou být potřebné dodatečné injekce. Mohou být nezbytná opatření za účelem zabránění ztráty tělesného tepla a objemu.

U pacientů fyzicky závislých na opioidech způsobí podání obvyklé dávky antagonistů opiátů abstinenci příznaky. Proto, pokud je to nutné, je třeba se užívání antagonistů u těchto pacientů vyhnout. Nicméně pokud je takováto léčba nutná k terapii respirační deprese, musí být poskytnuta zvláštní péče.

V případě perorální intoxikace methadonem musí být provedena laváž žaludku až po léčbě antagonisty.

Ochrana dýchacích cest intubací je obzvláště důležitá v případě laváže žaludku, jakožto i před podáním antagonistů (je možné vyvolání zvracení).

Methadon hydrochlorid nemůže být dialyzován.

### ***Vysazení methadon hydrochloridu***

Pokud je předepsaná dávka methadon hydrochloridu příliš nízká, mohou se objevit během 24hodinového dávkovacího intervalu abstinenční příznaky (ucpaný nos, břišní příznaky, průjem, bolest svalů, úzkost). Dohlížející lékaři by si měli být vědomi toho, že dávka může být upravena, pokud pacient nahlásí abstinenční příznaky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** Léčiva k terapii závislosti na opioidech

**ATC kód:** N07BC02

#### Mechanismus účinku

Methadon je silný opioidní agonista s účinky převážně na  $\mu$  receptor. Methadon má afinitu na  $\kappa$  a  $\delta$  opiátové receptory. Bylo prokázáno, že methadon je NMDA agonista, ale klinický význam není znám.

#### Farmakodynamické účinky

Aktivací  $\mu$  opioidních receptorů methadon inhibuje synaptický přenos v CNS, stejně jako na myenterickém plexu.

Jeho farmakologické účinky jsou podobně morfinu. Tyto účinky mají za následek analgézii, respirační depresi, tlumení kašle, nauzeu a zvracení, zácpu, retenci moči (v důsledku zpomalení motility hladkého svalstva a současného zvýšení tonu) a zúžení zornice (mióza). Fyzická závislost a abstinenční příznaky se rozvíjejí pomaleji než u morfinu nebo heroinu. Methadon může potlačit abstinenční příznaky rozvíjející se po vysazení jiných silných opioidů. Může se rozvinout tolerance proti vlastním účinkům kromě zácpy a miózy.

Účinek začíná po 30-60 minutách po perorálním podání nebo po 10-20 minutách po parenterálním podání.

I přes rychlejší nástup po parenterálním podání, trvá účinek déle po perorálním podání, v trvání 6-8 hodin. Efekt může být prodloužen až na 22-48 hodin u fyzicky závislých pacientů a pacientů opakovaně dostávajících methadon hydrochlorid. Respirační deprese může přetrvávat 36-48 hodin poté, co došlo k předávkování.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

Methadon patří mezi opioidy rozpustné v tucích a dobře se vstřebává z gastrointestinálního traktu, nicméně podléhá celkem rozsáhlému metabolismu prvního průchodu. Biologická dostupnost je více než 80 %.

#### *Distribuce*

Methadon se váže na albumin a jiné plazmatické proteiny a na tkáňové proteiny (pravděpodobně lipoproteiny), jejichž koncentrace v plicích, játrech a ledvinách je mnohem vyšší než v krvi. Farmakokinetické vlastnosti methadonu jsou poněkud neobvyklé, protože se výrazně váže na tkáňové proteiny a pomalu přechází mezi tkáňovým rezervoárem a plazmou. Methadon se vylučuje potem a nachází se ve slinách, mateřském mléku a pupečnickové krvi.

#### *Biotransformace*

Methadon je metabolizován zejména v játrech, kde je podroben N-demetylací. Bylo dosud identifikováno 32 metabolitů, avšak pouze 2% podané dávky odpovídají dvěma farmakologicky aktivním metabolitům.

Studie ukazují, že doba potřebná k dosažení ustáleného stavu je vysoce proměnná v rozmezí od 1 dne po několik týdnů. V průběhu léčby je clearance methadonu urychlena v důsledku autoindukce metabolismu CYP3A4.

#### *Eliminace*

Eliminace methadon hydrochloridu a jeho metabolitů probíhá prostřednictvím ledvin a žlučových cest. Průměrný poločas je 25 hodin (13-47 hodin), ale je vysoce variabilní mezi jednotlivci. Renální eliminace představuje hlavní vylučovací mechanismus při vyšších dávkách; po podání >160 mg, přibližně 60% nezměněného methadon hydrochloridu je navráceno. Kumulativní efekt, stejně jako prodloužení eliminace jsou vysvětleny vysokou vazebnou tkáňovou afinitou methadonu.

Renální eliminace je silně závislá na pH a zvyšuje se se snižujícím pH moči. 10-45% celkového navraceného množství je vyloučeno žlučí. Metabolity jsou také přítomny v potu.

Methadon hydrochlorid nemůže být dialyzován.

Neexistuje žádné riziko kumulace v případě anurie, protože k vylučování dochází výhradně stolicí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### ***Chronická toxicita***

Potkani perorálně dostávali methadon hydrochlorid po dobu více než 80 týdnů s postupným navyšováním dávky 5, 10 až 15 mg/kg tělesné hmotnosti (BW)/den. Léčba methadon hydrochloridem vedla k zvýšené aktivitě N-demetylázy. Předpokládá se, že tento efekt je adaptivní mechanismus hepatocytů na metabolismus methadon hydrochloridu.

Incidence akutní toxicity byla zkoumána u zdravých opic (6 zvířat a 6 kontrolních zvířat) dostávajících střední, definované dávky methadonu. Po 13-28 týdnech kontinuální léčby se u 4 opic z 6 vyskytla akutní a potenciálně smrtelná toxická reakce na původní dobře snášené udržovací dávky methadon hydrochloridu (15 mg/kg BW/den). Tato reakce se vyznačovala výraznou duševní a dechovou depresí. Nicméně u lidí nebyla žádná srovnatelná reakce náhlého úmrtí pozorována při kontinuálním dávkování methadon hydrochloridu.

Přesná patogeneze chronického poškození jater pozorovaného u pacientů závislých na opioidech během dlouhodobé udržovací léčby zůstává nejasná. Přesná analýza je brzděna skutečností, že většina pacientů zneužívá více než jednu látku. I přes hepatotoxický potenciál methadonu, je nutno vzít v úvahu další faktory zodpovědné za poškození jater: infekce hepatitidou B a C stejně jako současné zneužívání alkoholu a návykových látek. Studie používající kultivované lidské hepatocyty ukázaly, že alkohol může přímo zesilovat hepatotoxicitu heroínu a methadonu.

#### ***Mutagení a tumorigenní potenciál***

Studie *in-vitro* a *in-vivo* poskytly protichůdné výsledky týkající se genotoxicity methadonu, s indikátory slabého klastogenního potenciálu. Nicméně hodnocení rizik pro klinické použití nelze odvodit z dostupných údajů.

Dlouhodobé studie u potkanů a myší nemohly poskytnout důkazy o karcinogenním potenciálu.

#### ***Reprodukční toxicita***

Podání 20 mg methadonu/kg BW/den po dobu 5 dnů vedlo k snížení hmotnosti prostaty, semenných váčků a varlat u potkanů. Potomstvo samců potkanů léčených methadonem (až do 38 mg/kg BW/den) vykazovalo zvýšenou neonatální úmrtnost až o 74%.

Mláďata samic potkanů závislých na methadonu vykazovala zpožděný postnatální růst mozku, sníženou tělesnou hmotnost a zvýšenou neonatální úmrtnost.

Samčí potomstvo potkanů dostávajících perorální methadonovou léčbu od 14. do 19. dne březosti vykazovaly signifikantní snížení hladin testosteronu v krvi (je možný antagonismus s naloxonem).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben  
Propylparaben  
Monohydrát kyseliny citrónové  
Dihydrát natrium-citrátu  
Čištěná voda

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### 5 let

Po prvním otevření lahve má koncentrát včetně pipetové stěrky a přiložené pipety dobu použitelnosti **6 měsíců**. (100 ml, 150 ml, 300 ml a 500 ml)

Po prvním otevření lahve má koncentrát dobu použitelnosti 6 měsíců. (1000 ml)

Roztoky ředěné konzervovaným a vazkým ředidlem (ve volně volitelném poměru) nebo čistou vodou (v poměru až 1:3, 1 díl koncentrátu plus 2 díly čisté vody) mají dobu použitelnosti **3 měsíce** při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Roztoky ředěné vodou nebo ovocným džusem mají dobu použitelnosti **24 hodin**, pokud jsou uchovávány při teplotě do 25 °C.

Zředěné roztoky mají být skladovány v hnědých skleněných lahvích nebo chráněny před světlem.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním otevření a naředění léčivého přípravku, viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědé skleněné lahve (třída III) s bílým uzávěrem garantujícím neporušenost obalu (polypropylen a polyethylen), odměrná pipeta (polyethylen a polystyren) a pipetová stěrka (polyetylen) (100 ml, 150 ml, 300 ml a 500 ml) nebo odměrný kalíšek (polypropylene) (1000 ml). Odměrná pipeta má stupnici po 0,25 ml (odpovídající 2,5 mg methadon hydrochloridu). Odměrný kalíšek má stupnici po 0,5 ml (odpovídající 5,0 mg methadon hydrochloridu), Sublana 10 mg/ml koncentrát pro perorální roztok je k dispozici v baleních po **100 ml, 150 ml, 300 ml, 500 ml a 1000 ml**.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Sublana 10 mg/ml koncentrát pro perorální roztok:

Přípravek pro domácí použití Přípravek může být ředěn konzervovanými a vazkými ředidly ve volně volitelném poměru.

K okamžitému použití může být přípravek ředěn vodou nebo ovocným džusem (např. jablečným nebo pomerančovým džusem s výjimkou grapefruitového džusu – viz bod 4.5) ve volně volitelných poměrech.

Hustota přípravku Sublana při 20°C je 1,00 g/ml.

Aby se předešlo nejasnostem, mají být ředidla a koncentrace ředění v mg/ml, včetně data přípravy, uvedena na používaných lahvích.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

G.L.Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakousko

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)**

65/423/16-C

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

Datum první registrace: 12. 10. 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 30.7.2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 7. 2023