

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sintalgon 2,5 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de metadonă 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 89,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate de formă discoidală, cu suprafețe convexe, de culoare albă, având gravat pe una din fețe „SN”.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de substituție al farmacodependențelor majore la opiacee, numai sub strictă supraveghere medicală, în cadrul unor programe socio-educative și psihologice.

Dureri severe, acute sau cronice, în funcție de răspunsul pacientului la tratament (deoarece poate să apară toleranță, care necesită creșterea dozelor).

Se mai poate utiliza la pacienții care au prezentat dureri exacerbate după utilizarea morfinei, pentru înlocuirea acesteia.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Sintalgon este indicat la adulți și copii cu vârsta peste 15 ani.

Doze

*Adulți și copii cu vârsta peste 15 ani*

Tratamentul dezintoxicărilor este rezervat adulților și adolescenților și se începe numai după dozarea în urină a unor droguri, ca: metadona, opiacee naturale sau de sinteză, alcool etilic, amfetamine, canabis, LSD.

Doza zilnică inițială este, de obicei, de 20-30 mg, în funcție de gradul dependenței fizice, și trebuie administrată la cel puțin 10 ore de la ultima doză de opiacee. Doza de întreținere se obține prin creșterea treptată, cu 10 mg pe săptămână, și în general este cuprinsă între 60-100 mg pe zi. De obicei, doza de 15-20 mg combate simptomele abstenenței, iar doza de 40 mg pe zi este suficientă pentru stabilizarea situației clinice.

Înteruperea tratamentului se face treptat, o scădere cu 20% pe zi a dozei producând un disconfort clinic minim. Pentru dezintoxicare, tratamentul nu trebuie să depășească 21 zile și nu se repetă mai devreme de 4 săptămâni.

În durerile cronice neoplazice dozele inițiale sunt cuprinse între 2,5-10 mg la intervale de 3-8 ore (nu mai mult de 6 ori pe zi), în funcție de intensitatea durerii. De regulă, doza recomandată este de 5-10 mg la intervale de 6-8 ore; în cazul unui tratament prelungit, pentru a evita riscul acumulării în organism și apariției supradozajului, se recomandă numai două doze pe zi.

#### *Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani*

Sintalgon este contraindicat la copii cu vârsta sub 15 ani (vezi pct. 4.3).

#### *Vârșnici*

Pacienții vârstnici sau debilitați ar trebui să primească cea mai mică doză posibil. Dozele repetate ar trebui să fie administrate numai cu extremă prudență, iar de reacția pacientului trebuie să fie luată ca o măsură pentru dozele ulterioare.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică este necesară prudență atunci când se administrează Sintalgon. Metabolizarea metadonei la pacienții cu ciroză hepatică este mai lentă și așa-zisul efect de pasaj este scăzut. Acest fapt conduce la un nivel plasmatic crescut de metadonă. Sintalgon trebuie să fie administrat în doze mai mici decât cele recomandate în mod normal, iar reacția pacientului trebuie să fie luată ca o măsură pentru dozele ulterioare.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală este necesară prudență atunci când se administrează Sintalgon. Intervalul dintre doze trebuie să fie prelungit până la minim 8 ore în cazul unei viteze de filtrare glomerulară 10 - 50 ml/minut și până la minim 12 ore în cazul unei viteze de filtrare glomerulară de 10 ml/minut.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la metadonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,  
Insuficiență respiratorie,  
Traumatisme cerebrale, creșterea presiunii intracraniene și delirium tremens,  
Insuficiență cardiacă,  
Boli pulmonare obstructive și cianoză,  
Hipercapnie,  
Ileus paralytic,  
Tratament concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), inclusiv două săptămâni de la oprirea acestuia,  
Tratament concomitent cu alte medicamente care deprimă activitatea SNC (vezi pct. 4.5),  
Tratament concomitent cu agoniști-antagoniști morfinici (vezi pct. 4.5),  
Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Metadona poate provoca dependență asemănătoare morfinei. În urma administrării repetate, dependența psihică, dependența fizică și toleranța pot să apară, prin urmare, trebuie prescrisă și administrată cu aceeași prudență ca pentru morfină.

Tentativele de suicid cu opiacee, în special în asociere cu antidepressive triciclice, alcool și alte substanțe care afectează sistemul nervos central, sunt o parte din caracteristicile clinice ale dependenței.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu metadonă determină apariția sindromului de abinență.

*Prudență extremă trebuie să fie luată în următoarele cazuri:*

Metadona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece poate precipita encefalopatia portală la pacienții cu afectare hepatică severă. Similar celorlalte opioide, metadona poate provoca constipație, care poate fi periculoasă în special la pacienții cu insuficiență hepatică; la aceștia se recomandă aplicarea precoce a măsurilor pentru evitarea constipației.

De asemenea, este necesară prudență la pacienții cu traumatisme craniene, afecțiuni convulsivante, alcoolici.

Efectele deprimante respiratorii ale metadonei și capacitatea sa de a crește presiunea lichidului cefalorahidian pot fi crescute considerabil în prezența unei creșteri a presiunii intracraniene; în plus, narcoticele pot produce reacții adverse, care pot ascunde simptome neurologice la pacienții cu leziuni craniene.

La pacienții cu atacuri acute de astm bronșic, la cei cu boli pulmonare obstructive pulmonare cronice și la persoanele cu o rezervă respiratorie scăzută substanțial cu deprimare respiratorie, hipoxie sau hipercapnie pre-existente, chiar și dozele terapeutice uzuale de narcotice pot reduce debitul respirator și pot crește rezistența căilor respiratorii până la apnee.

În cazul tratamentului cu metadonă, în special cu doze mari (>10 mg pe zi) s-au raportat prelungirea intervalului QT, cu apariția torsadei vârfurilor.

Metadona trebuie administrată cu precauție la pacienți cu risc de apariție a torsadei vârfurilor, de exemplu, în următoarele cazuri:

- antecedente de tulburări de conducere,
- boli ischemice cardiace,
- antecedente heredo-colaterale de moarte subită cardiacă,
- tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie)
- tratament concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT,
- tratament concomitent cu medicamente care determină hipokaliemie.

În cazul pacienților care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT se recomandă - pe perioada tratamentului cu metadonă - monitorizarea ECG-ului.

Administrarea metadonei poate provoca hipotensiune arterială gravă la subiecții hipovolemie sau cărora li se administrează concomitent de medicamente cum ar fi fenotiazine sau anumite anestezice. La vârstnicii tratați în ambulatoriu și la pacienții cu boli cardiovasculare, riscul de hipotensiune arterială și sincopă este crescut.

Administrarea metadonei se va face cu prudență și în următoarele cazuri: vârstnici, femei gravide, pacienți cu astm bronșic, cu insuficiență renală, insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie, hipertrofie de prostată, afecțiuni gastro-intestinale inflamatorii sau obstructive, miastenia gravis.

La pacienții cu calculi renali sau biliari, administrarea profilactică de atropină sau a unui alt medicament antispastic este necesară.

Utilizarea metadonei sau a altor narcotice poate determina confuzia diagnosticului sau tratamentului la pacienții cu afecțiuni abdominale acute.

La administrarea pe termen lung a metadonei crește riscul de apariție a unor endocrinopatii precum hipogonadismul și hipoadrenalismul (insuficiența suprarenală).

*Copii și adolescenți* – aceștia sunt mai sensibili decât adulții și, astfel, cu o doză foarte mică, poate să apară deja o intoxicație.

La o persoană cu dependență fizică de narcotice, administrarea dozei uzuale de medicament antagonist al narcoticului poate declanșa un sindrom de sevraj acut. Severitatea sindromului va depinde de gradul de dependență fizică și de doza de medicament antagonist administrată. Utilizarea unui medicament antagonist narcotic la aceasta persoană trebuie să fie evitată pe cât posibil. Atunci când acesta trebuie să fie utilizat pentru tratamentul deprimării respiratorii severe la un pacient dependent fizic, medicamentul antagonist trebuie să fie administrat cu precauție extremă, treptat și în doze mai mici decât cele obișnuite.

#### *Excipient*

Medicamentul conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

*Sportivi:* Acest medicament conține metadonă, care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metadona nu trebuie utilizată concomitent cu:

#### Inhibitori de mono-amino-oxidază (IMAO)

Asocierea este contraindicată deoarece prelungește sau accentuează depresia respiratorie indusă de metadonă (vezi. pct. 4.3).

#### Depresive ale sistemului nervos central (SNC)

Anestezicele, hipnoticele (inclusiv benzodiazepine și clorometiazol), anxioliticele, sedativele, barbituricele, fenotiazinele, tranchilizantele majore și antidepresivele triciclice pot crește efectul depresiv al metadonă atunci când sunt administrate concomitent (vezi pct. 4.4). Antipsihoticele pot crește efectul sedativ și pe cel hipotensor al metadonei.

Metadona poate crește de 1-2 ori nivelul desimipramină.

Există rapoarte care arată că medicamentele antidepresive (de exemplu fluoxetină sau fluvoxamină) pot crește nivelul seric al metadonei.

Alcoolul poate crește nivelul sedativ și hipotensor al metadonei și poate accentua depresia respiratorie.

#### Antihistaminicele H2

Antihistaminicele H2 precum cimetidina pot crește legarea metadonei de proteine, având ca rezultat creșterea acțiunii opioide.

#### Antibiotice

Rifampicina: co-administrarea conduce la reducerea nivelului plasmatic și creșterea excreției urinare a metadonei. Uneori este necesară ajustarea dozelor.

Ciprofloxacina: datorită inhibării CYP1A2 și CYP3A4, co-administrarea poate crește nivelul plasmatic al metadonei și poate scădea concentrația serică a ciprofloxacinei. De asemenea, din punct de vedere clinic poate duce la sedare, confuzie și depresie respiratorie.

Eritromicina: teoretic poate reduce metabolizarea metadonei conducând la creșterea nivelului seric al acesteia.

Fluconazol și ketoconazol: reduc metabolizarea metadonei conducând la creșterea nivelului seric al acesteia.

#### Anticonvulsivante (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, primidonă)

Acestea induc metabolizarea metadonei, precipitând sindromul de sevraj. Trebuie avută în considerare ajustarea dozei de metadonă.

#### Medicamente care modifică pH-ul urinar

Deoarece clearance-ul metadonei este crescut de urina cu pH acid și scăzut de urina cu pH bazic, orice medicament care modifică pH-ul urinar, influențează implicit și eliminarea metadonei.

#### Analgezice opioid-agoniste

Co-administrarea are efect aditiv pentru depresia SNC, depresia respiratorie și hipotensiune.

#### Agoniști opioizi

Naloxona și naltrexonă antagonizează efectele analgezic, depresiv SNC și respirator ale metadonei și pot precipita rapid simptomele de sevraj (vezi pct. 4.9). În mod similar, buprenorfina și pentazocinul pot precipita simptomele de sevraj.

#### Antiretrovirale – nevirapine, efavirenz, nelfinavir, ritonavir, abacavir

Având în vedere metabolizarea metadonei, acești agenți pot scădea concentrațiile plasmatiche ale metadonei prin creșterea metabolizării hepatice a acesteia. Metadona poate crește concentrația plasmatică a zidovudinei. Sindromul de sevraj narcotic a fost raportat la pacienții tratați cu unii agenți antiretrovirali și metadonă. Inițierea terapiei antiretrovirale la pacienții aflați în tratament cu metadonă trebuie monitorizată atent pentru identificarea semnelor de sevraj, iar doza de metadonă trebuie ajustată corespunzător.

#### Ciclizina și alte antihistaminice sedative

Co-administrarea poate însuma efectele psihoactive și pe cele antimuscarinice în cazul dozelor mari.

#### Alte medicamente

Test de sarcină: metadona poate interfera cu rezultatul testului urinar de sarcină.

Inhibitorii citocromului P450 3A4 (ex. medicamente antiHIV, antibiotice macrolide, cimetidină și agenți antifungici de tip azol): clearance-ul metadonei scade în cazul acestei asocieri, deoarece metabolizarea metadonei este mediată de izoenzima CYP3A4.

Sunătoarea (*Hypericum perforatum*): poate scădea concentrația plasmatică a metadonei.

Suc de grepfrut: există raportări sporadice referitoare la creșterea nivelului plasmatic de metadonă datorită scăderii metabolizării acesteia.

Medicamente care influențează umplerea gastrică: domperidona și metoclopramida pot crește viteza dar nu și intensitatea absorbției metadonei, prin reversarea umplerii tardive a stomacului. Consecutiv, metadona antagonizează efectul asupra activității gastro-intestinale a acestor două substanțe.

#### Antiaritmice

Metadona întârzie absorbția mexiletinului.

#### Metadona și prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu medicamente care influențează conducerea cardiacă sau cu medicamente care afectează echilibrul electrolitic și care primesc concomitent metadonă, există un risc de evenimente cardiace (vezi pct. 4.4).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Metadona traversează bariera feto-placentară. Ca urmare, în timpul sarcinii se utilizează numai dacă beneficiul matern este superior riscului fetal (respectiv, asupra nou-născutului).

În general, nu se recomandă efectuarea tratamentului de dezintoxicare a pacientei mai ales după săptămâna 20 de sarcina, cu toate acestea, tratamentul de susținere cu metadonă este recomandat. Utilizarea metadonei cu puțin timp înainte sau în timpul nașterii nu este recomandată din cauza riscului de deprimare respiratorie neonatală.

După naștere, la nou-născutul din mamă tratată cu metadonă trebuie luate măsurile adecvate pentru prevenirea manifestărilor determinate de întreruperea bruscă a administrării.

Metadona este excretată în laptele matern. Decizia întreruperii alăptării depinde de evaluarea raportului risc potențial/beneficiu terapeutic pentru sugar. Administrarea metadonei la nou-născut poate preveni producerea sindromului de abinență ca urmare a împregnării opioide în uter.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sintalgon are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În timpul tratamentului cu metadonă este interzisă conducerea vehiculelor și folosirea de utilaje deoarece metadona influențează capacitățile psihomotorii.

#### 4.8 Reacții adverse

La persoanele cu farmacodependență la opioide, la începutul tratamentului cu metadonă cele mai frecvente reacții adverse sunt: euforie, vertij, somnolență, sedare, greață, vărsături, constipație, hipersudorație, disurie, edeme. În timpul tratamentului de întreținere cu metadonă cele mai frecvente reacții adverse sunt: hipersudorație, greață, constipație.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificare MedRA pe aparate și sisteme          | Frecvență                | Reacție adversă  |
|--|--------------------------|--|
| Tulburări hematologice și limfatice              | Cu frecvență necunoscută | trombocitopenie reversibilă la pacienții cu hepatită cronică, dependenți de opioide                          |
| Tulburări metabolice și de nutriție              | Mai puțin frecvente      | retenție de lichide  |
|  | Cu frecvență necunoscută | anorexie, hipokaliemie, hipomagnezemie   |
| Tulburări psihice                                | Frecvente                | euforie, halucinații   |
|  | Mai puțin frecvente      | disforie, dependență, agitație, insomnie, dezorientare, scăderea libidoului                                  |
| Tulburări ale sistemului nervos                  | Frecvente                | sedare   |
|  | Mai puțin frecvente      | cefalee, sincopă   |
| Tulburări oculare                                | Frecvente                | vedere încețoșată, mioză, xeroftalmie  |
| Tulburări acustice și vestibulare                | Frecvente                | vertij   |
| Tulburări cardiace                               | Rare                     | bradicardie, palpitații, prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor mai ales la doze mari de metadonă   |
| Tulburări vasculare                              | Mai puțin frecvente      | flushing, hipotensiune   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Mai puțin frecvente      | edem pulmonar, exacerbarea astmului, uscăciunea mucoasei nazale, depresie respiratorie mai ales la doze mari |
| Tulburări gastro-intestinale                     | Foarte frecvente         | greață, vărsături  |
|  | Frecvente                | constipație  |
|  | Mai puțin frecvente      | xerostomie, glosită  |
| Tulburări hepatobiliare                          | Mai puțin frecvente      | dischinezie biliară  |
| Afecțiuni cutanate și ale                        | Frecvente                | rash tranzitoriu, transpirații   |

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
| țesutului subcutanat                                     |                          |  |
|  | Mai puțin frecvente      | prurit, urticarie, alte forme de rash și în unele cazuri urticarie hemoragică                    |
| Tulburări endocrine                                      | Cu frecvență necunoscută | Hiperprolactinemie, insuficiență suprarenală, hipogonadism în cazul administrării pe termen lung |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   | Mai puțin frecvente      | retenție urinară, efect antidiuretic   |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui              | Mai puțin frecvente      | potență diminuată, galactoree, dismenoree, amenoree  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente                | fatigabilitate, oboseală   |
|  | Mai puțin frecvente      | edeme periferice, astenie, edeme, hipotermie   |
| Investigații diagnostice                                 | frecvente                | creștere în greutate   |

Simptomele abstenenței: căscat, lăcrimare, neliniște, transpirații, midriază, piloerecție, vărsături, diaree.

Administrarea pe termen lung duce la dependență în aceeași măsură ca și la alți agoniști de opioide. Intensitatea simptomului este, cu toate acestea, mai slabă decât intensitatea celui cauzat de heroină sau morfină.

Timpul necesar pentru dispariția dependenței este mai lung decât la heroină din cauza timpului de înjumătățire mai lung.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj cu metadonă pot să apară bradipnee, deprimare respiratorie, cianoză, respirație Cheyne-Stokes, edem pulmonar, mioză punctiformă, piele rece și umedă, somnolență marcată mergând până la stupoare, comă cu hipotensiune arterială, bradicardie. În cazul intoxicației severe se produc apnee, colaps circulator, stop cardiac și chiar moarte.

Se recomandă instituirea tratamentului simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale (inclusiv respirație asistată, administrare de vasoconstrictoare), precum și, în caz de insuficiență respiratorie și cardiovasculară severă, administrarea antagoniștilor morfinici (naloxonă). Administrarea acestora trebuie să aibă în vedere durata de acțiune lungă a metadonei (36-48 ore) față de a naloxonei (1-3 ore), ceea ce face necesară repetarea administrării antagonistului.

La persoanele cu dependență fizică la opioide, administrarea de doze uzuale de antagoniști opioizi poate precipita un sindrom de abstenență. La această grupă de pacienți utilizarea antagoniștilor trebuie evitată dacă este posibil; în cazul în care trebuie utilizați pentru tratarea insuficienței respiratorii severe, se recomandă administrarea lor cu prudență deosebită.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente folosite în dependența de opioide, codul ATC: N07BC02

#### *Mecanism de acțiune*

Metadona este un agonist morfinic, derivat de difenilmetan, care acționează în principal asupra receptorilor  $\mu$ . Acțiunea analgezică este determinată în totalitate de izomerul L care are potența analgezică de 10 ori mai mare decât izomerul D. Izomerul D nu are activitate semnificativă asupra deprimării respiratorii, dar are efect antitusiv. Metadona are, de asemenea, acțiune agonistă la nivelul receptorilor  $\kappa$  și  $\delta$ .

#### *Efecte farmacodinamice*

Are efect analgezic intens, efect antitusiv și determină sindrom de dependență (risc mare); proprietățile euforizante sunt slabe. Are efect mai lung decât al morfinei. Durata efectului unei singure doze este de 4 – 6 ore; la administrarea repetată durata analgeziei crește, datorită acumulării în țesuturi (inclusiv în creier) și epurării lente.

#### *Sistem Endocrin*

Opioidele pot influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenală ori hipotalamo-hipofizo-gonadică. Modificările care pot apare includ creșterea concentrației plasmatică a prolactinei și scăderea concentrațiilor plasmatică ale cortizolului și testosteronului. În urma acestor modificări hormonale pot apare simptome clinice.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

Sindromul de abstenență evoluează mai lent decât în cazul morfinei (apare în 1 – 2 zile, este maxim în cea de-a treia zi și se menține câteva săptămâni), iar simptomele, calitativ asemănătoare cu cele ale abstenenței la morfină, sunt mai puțin intense. Aceasta permite folosirea metadonei pentru substituirea morfinei sau a altor opioide, în vedere evitării sindromului de abstenență grav.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

Datorită caracterului liposolubil, se absoarbe în proporție mare din tractul digestiv.

#### *Distribuție*

Se leagă de albumină și alte proteine plasmatică și tisulare, ceea ce explică efectele sale lente și cumulative, precum și viteza lentă de eliminare. Concentrațiile tisulare de metadonă (plămân, ficat, rinichi) sunt superioare celor plasmatică. Traversează placenta și se excretă în laptele matern. După administrarea unei singure doze orale timpul de înjumătățire plasmatică este lung, fiind cuprins între 12-18 ore (în medie 15 ore). După administrarea de doze repetate timpul de înjumătățire plasmatică se prelungește la 13 – 47 ore (în medie 25 ore).

#### *Metabolizare*

Metadona se metabolizează în majoritate în ficat, prin N-demetilare și ciclizare, transformându-se în metaboliți inactivi.

#### *Eliminare*

Eliminarea se face îndeosebi pe cale renală și este dependentă de doză; de asemenea, metadona se elimină prin materiile fecale, pe cale biliară, prin salivă și transpirație.

### *Grupuri speciale de pacienți*

În ceea ce privește parametrii cinetici ai metadonei, nu există diferențe între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin. La pacienții vârstnici (> 65 ani), clearance-ul metadonei scade doar într-o mică măsură.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În doze mari, metadona determină anomalii congenitale la porcușori de guineea, hamsteri și șoareci; cele mai frecvent raportate au fost exencefalie și defecte ale sistemului nervos central. Accidental, a fost raportată rahischiza în regiunea cervicală. La embrioni de pui de găină s-a raportat lipsa de închidere a tubului neural.

La șobolani și iepuri, metadona nu a evidențiat efecte teratogene. Pe lângă acest fapt, un număr mai mic de pui a fost raportat la șobolani, iar o mortalitate mai mare la pui, retard de creștere, modificări neurologice ale comportamentului și greutate scăzută a creierului au fost găsite. În cazul administrării orale la șobolan, DL50 este de 95 mg/kg.

La șoareci, a scăzut osificarea degetelor, sternului și craniului și s-a raportat un număr mai mic de embrioni per gestație.

Carcinogenitatea nu a fost studiată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat 200 mesh  
Amidon de porumb  
Stearat de magneziu  
Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 25 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. ZENTIVA S.A.,  
B-dul. Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București, România  
Tel: +4 021.304.7597  
e-mail: zentivaro@zentiva.com

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12991/2020/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .