

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omtisa 5 mg compresse  
Omtisa 10 mg compresse  
Omtisa 20 mg compresse  
Omtisa 40 mg compresse  
Omtisa 60 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Omtisa 5 mg compresse

1 compressa contiene 5 mg di metadone cloridrato, equivalente a 4,473 mg di metadone.

### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 53,862 mg di lattosio (come monoidrato) e 6,075 mg di saccarosio.

### Omtisa 10 mg compresse

1 compressa contiene 10 mg di metadone cloridrato, equivalente a 8,947 mg di metadone.

### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 107,726 mg di lattosio (come monoidrato) e 12,150 mg di saccarosio.

### Omtisa 20 mg compresse

1 compressa contiene 20 mg di metadone cloridrato, equivalente a 17,893 mg di metadone.

### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 107,726 mg di lattosio (come monoidrato) e 12,150 mg di saccarosio.

### Omtisa 40 mg compresse

1 compressa contiene 40 mg di metadone cloridrato, equivalente a 35,786 mg di metadone.

### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 215,451 mg di lattosio (come monoidrato) e 24,300 mg di saccarosio.

### Omtisa 60 mg compresse

1 compressa contiene 60 mg di metadone cloridrato, equivalente a 53,679 mg di metadone.

### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 323,177 mg di lattosio (come monoidrato) e 36,450 mg di saccarosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

### 5 mg

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, convessa su un solo lato, con la scritta "5" impressa in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con un diametro di  $7,1 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $2,8 \pm 0,5$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 10 mg

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, convessa su un solo lato con la scritta "10" in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con un diametro di  $9,2 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $3,9 \pm 0,5$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 20 mg

Compressa oblunga, di colore da bianco a biancastro, biconvessa con la scritta "20" impressa in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con una lunghezza di  $13,5 \pm 0,2$  mm, una larghezza di  $5,5 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $3,6 \pm 0,5$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### 40 mg

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, convessa su un solo lato con la scritta "40" in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con un diametro di  $12,1 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $4,8 \pm 0,6$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### 60 mg

Compressa ovale, di colore da bianco a biancastro, biconvessa con la scritta "60" in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con una lunghezza di  $17,5 \pm 0,2$  mm, una larghezza di  $9,0 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $6,2 \pm 0,8$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Terapia sostitutiva per la dipendenza da oppioidi (OST) in pazienti adulti, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico.

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

La terapia sostitutiva con metadone deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi. Omtisa non è adatto per la sindrome da astinenza acuta. A seconda dei requisiti nazionali, è preferibile che tale trattamento sia somministrato in centri specializzati nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi. Devono essere prese in considerazione anche le raccomandazioni delle linee guida nazionali.

#### **Posologia**

##### **Inizio del trattamento**

La posologia deve basarsi sui sintomi di astinenza e deve essere regolata caso per caso, a seconda della situazione del singolo paziente e della sua esperienza soggettiva dell'astinenza. La terapia sostitutiva con metadone deve essere iniziata quando i pazienti sono altrimenti stabili e idonei dal punto di vista medico. Dopo la stabilizzazione della dose, è generalmente auspicabile puntare alla dose di mantenimento più bassa ed efficace, somministrata ogni 24 ore.

Se la tolleranza agli oppiacei del paziente è sconosciuta o incerta, la dose iniziale media è di 20 mg di metadone cloridrato al giorno; in pazienti dipendenti da oppiacei da lungo tempo con un livello noto di tolleranza agli oppiacei, la dose è fino a 40 mg di metadone cloridrato.

Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione 3-4 ore dopo l'assunzione della prima dose. Se il paziente mostra segni di sovradosaggio, si deve continuare il monitoraggio del paziente a intervalli di quindici minuti. Se il paziente entra in coma, si deve somministrare naloxone come infusione prolungata.

Nei pazienti con tolleranza bassa o non nota (ad esempio dopo il rilascio dal carcere), si deve selezionare la dose iniziale più bassa poiché la perdita di tolleranza agli oppioidi può verificarsi entro pochi giorni dopo la sospensione/riduzione dell'uso dell'oppioide abituale.

La dose iniziale deve essere somministrata al mattino. In alcuni casi, può essere necessario somministrare una dose aggiuntiva la sera del primo giorno, a seconda degli effetti soggettivi e oggettivi, al fine di prevenire i sintomi di astinenza. Tuttavia, tale dose deve essere somministrata sotto stretto monitoraggio medico e può richiedere il ricovero del paziente.

##### **Titolazione della dose e terapia di mantenimento**

Se si sviluppano sintomi di astinenza, la dose deve essere aumentata in modo graduale, con incrementi di 5-10 mg di metadone cloridrato. I pazienti devono essere monitorati dal punto di vista medico per una settimana tra gli incrementi di dose. L'aggiustamento della dose risulta completato non appena i sintomi di astinenza scompaiono. I limiti individuali di tollerabilità devono essere presi in considerazione durante questo processo. La dose di mantenimento può arrivare fino a 120 mg di metadone cloridrato al giorno e in alcuni casi può essere ancora più alta.

Una dose superiore a 100-120 mg di metadone cloridrato deve essere somministrata solo nei casi in cui ciò sia giustificabile, e in cui sia stato escluso con certezza l'uso di altre droghe. Si raccomanda di testare i livelli plasmatici del metadone.

La massima dose raccomandata, che dovrebbe essere usata raramente, è di 150 mg/giorno di metadone cloridrato (a meno che le linee guida nazionali non raccomandino diversamente). I motivi di questa limitazione sono la frequenza aumentata di prolungamento dell'intervallo QT, le torsioni di punta e casi di arresto cardiaco con gli intervalli di dose maggiori (vedere paragrafo 4.4).

### **Passaggio da/ad altri oppioidi usati nel trattamento di mantenimento con oppioidi**

Se il trattamento consiste nel passaggio dal levometadone cloridrato a Omtisa, si deve rispettare un rapporto 1:2 (levometadone cloridrato : metadone cloridrato), cioè 5 mg di levometadone cloridrato è equivalente in potenza a 10 mg di metadone cloridrato. Allo stesso modo, 10 mg di levometadone cloridrato sono equivalenti in potenza a 20 mg di metadone cloridrato, e 20 mg di levometadone cloridrato sono equivalenti in potenza a 40 mg di metadone cloridrato. In alcuni pazienti, il passaggio da levometadone cloridrato a metadone cloridrato può richiedere un ulteriore periodo di aggiustamento della dose.

Se il paziente è stato trattato con un agonista/antagonista oppioide parziale combinato (ad es. buprenorfina o l'associazione buprenorfina/naloxone) o con un altro oppioide-agonista completo, il paziente può passare al metadone cloridrato. La terapia con metadone può essere iniziata 24 ore dopo l'assunzione di buprenorfina. Tuttavia, la dose iniziale di metadone deve essere somministrata al mattino.

Se il trattamento con metadone viene interrotto e si pianifica un passaggio al trattamento con un agonista/antagonista parziale (specialmente in combinazione con naloxone), la dose di metadone cloridrato deve essere ridotta inizialmente a 30-50 mg/giorno per evitare i sintomi di astinenza causati da buprenorfina/naloxone. La terapia con buprenorfina o con il prodotto in combinazione deve essere iniziata non prima di 24 ore dopo l'assunzione di metadone, ma non prima della comparsa dei sintomi di astinenza.

### **Durata del trattamento**

La durata di utilizzo dipenderà dall'efficacia del trattamento di mantenimento nell'ambito dell'approccio terapeutico complessivo, nonché dall'esperienza personale del paziente con il trattamento. L'obiettivo a lungo termine del trattamento è l'astinenza dalla droga. Tuttavia, non vi è alcun obbligo di ridurre la dose a causa di un aumento del rischio di sovradosaggio da oppioidi quando un paziente è recidivo a causa della natura cronica della malattia. La durata di utilizzo può variare da un uso a breve termine ad uno a lungo termine, in accordo anche alle linee guida nazionali.

### **Interruzione del trattamento**

Se il trattamento sostitutivo deve essere interrotto, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di diverse settimane o mesi, con un processo ancora una volta guidato dall'esperienza soggettiva del paziente circa i sintomi. Per raggiungere dosi inferiori alla fine del trattamento durante l'interruzione del trattamento potrebbero essere necessarie altre formulazioni contenenti metadone.

### **Popolazioni speciali**

#### Pazienti anziani o in cattive condizioni generali

Il metadone ha una lunga emivita plasmatica, che può portare ad accumulo, in particolare se la funzione renale è compromessa.

Si raccomanda una riduzione della dose in base agli effetti indesiderati o un attento monitoraggio per valutare la necessità di una riduzione della dose nei pazienti anziani e nei pazienti con condizioni di salute generale ridotte.

#### Pazienti con compromissione epatica

Si raccomanda di prestare particolare cautela nei pazienti con compromissione epatica, poiché il metadone viene metabolizzato più lentamente in questi pazienti. Il metadone deve essere

somministrato ad una dose inferiore rispetto a quella normalmente raccomandata e la risposta del paziente deve essere utilizzata come guida per determinare ulteriori requisiti di dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti con compromissione renale

Si deve prestare cautela quando si usa il metadone in pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) compresa tra 10 e 50 ml/min, o con una GFR inferiore a 10 ml/min, il dosaggio deve essere diminuito in base all'efficacia clinica o agli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti in trattamento con antiretrovirali

All'inizio o alla fine del trattamento con medicinali antiretrovirali (medicinali per il trattamento dell'HIV o dell'epatite C) devono essere considerati i potenziali sintomi di astinenza o sovradosaggio poiché le sostanze antiretrovirali possono aumentare o diminuire i livelli ematici di metadone (vedere paragrafo 4.5).

#### Autoinduzione e sviluppo di tolleranza

I pazienti possono sviluppare un'autoinduzione degli enzimi epatici, che causa un'eliminazione più rapida del metadone. Inoltre, i pazienti svilupperanno tolleranza nel tempo. Possono essere necessari diversi incrementi della dose per mantenere un effetto ottimale.

#### Pazienti in gravidanza

Le pazienti in gravidanza possono richiedere due somministrazioni al giorno o un aumento della dose a causa di un metabolismo accelerato tramite induzione enzimatica, un assorbimento ridotto come anche un aumento della clearance (per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 4.6).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del metadone nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Pertanto, l'uso non è raccomandato.

Secondo la letteratura scientifica esiste un'esperienza sul trattamento della dipendenza da oppioidi negli adolescenti a partire dall'età di 15 anni, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione su una posologia.

### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

I medici devono avvertire i pazienti che la via orale è l'unica via di somministrazione efficace e sicura per questo medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse possono essere assunte intere con una quantità sufficiente di acqua oppure possono essere facilmente sciolte in acqua, succo d'arancia o di mela.

La soluzione è destinata all'assunzione immediata.

Ci si deve assicurare che la dose giornaliera sia assunta sotto supervisione e controllo visivo secondo la base legale delle rispettive normative nazionali o a meno che le linee guida nazionali non raccomandino diversamente.

In caso di una terapia domiciliare, il medico deve assicurarsi che:

- siano esclusi, per quanto possibile, i rischi per il paziente e per gli altri derivanti da una terapia domiciliare
- il paziente utilizzi la sostanza sostitutiva prescritta esclusivamente come previsto.

La prescrizione domiciliare non è accettabile se gli esami e gli accertamenti del medico rivelano che il paziente consuma sostanze che sono pericolose se combinate con il trattamento sostitutivo, tenendo conto dello sviluppo della tolleranza, del mancato raggiungimento di una dose di mantenimento stabile, o dell'abuso di sostanze da parte del paziente.

La terapia domiciliare deve essere interrotta immediatamente se la sostanza viene utilizzata in modo improprio da parte del paziente.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Somministrazione concomitante con inibitori delle monoamminoossidasi (MAO) o entro 2 settimane dall'interruzione del trattamento con essi (vedere paragrafo 4.5);
- Individui con depressione respiratoria, in particolare se questa è accompagnata da cianosi ed eccessive secrezioni bronchiali;
- Asma bronchiale severa e altre malattie ostruttive delle vie aeree;
- Durante un attacco acuto di asma;
- Alcolismo acuto;
- Individui con prolungamento dell'intervallo QT, inclusa la sindrome del QT lungo congenito;
- Cardiopatie organiche;
- Ileo paralitico;
- Severa compromissione epatica (il paragrafo 4.4 si riferisce solo a quella lieve e moderata)
- Porfiria
- Diabete scompensato
- Cuore polmonare

Gli antagonisti oppioidi o gli agonisti-antagonisti oppioidi (ad esempio pentazocina e buprenorfina) non devono essere usati durante il trattamento sostitutivo, tranne se fanno parte del trattamento per il sovradosaggio.

Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti con severa compromissione epatica in quanto potrebbe scatenare un'encefalopatia porto-sistemica in pazienti con danno epatico severo.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il metadone per la terapia sostitutiva deve essere prescritto solo da medici che sono autorizzati ad usare il metadone sostitutivo come trattamento per la dipendenza da oppiacei/oppioidi. Questo perché in pazienti con intolleranza agli oppioidi, anche dosi sostitutive normali possono portare ad una severa intossicazione e persino alla morte.

Nei casi in cui questo medicinale è prescritto come terapia domiciliare, il medico deve assicurarsi che vengano prese tutte le misure ragionevoli per eliminare qualsiasi rischio di autolesionismo o di danno ad altri che potrebbe derivare da una terapia domiciliare e per garantire che il paziente usi il medicinale come indicato. In caso di abuso da parte del paziente, il servizio di prescrizione domiciliare deve essere interrotto immediatamente.

Si deve sottolineare che l'esame delle urine e/o del sangue è parte integrante del trattamento di mantenimento con metadone, per il controllo della presenza di sostanze stupefacenti e psicotrope. Deve essere controllato anche l'eventuale abuso di alcol. Se l'analisi è positiva per altri oppioidi, è essenziale rivalutare il caso.

#### Pazienti ad alto rischio

Si raccomanda di prestare estrema cautela nel trattamento di:

- Pazienti ad alto rischio:

I tentativi di suicidio con oppiacei, in particolare in combinazione con antidepressivi triciclici, alcol e altri principi attivi che agiscono sul SNC, fanno parte del quadro clinico della dipendenza.

La valutazione individualizzata e la pianificazione del trattamento, anche laddove ciò comporti ospedalizzazione, devono essere presi in considerazione per i pazienti che mostrano un uso incontrollato di droghe e che assumono costantemente comportamenti ad alto rischio nonostante un adeguato trattamento farmacologico.

- Condizioni addominali acute:

Il trattamento con metadone può oscurare la diagnosi o il decorso clinico delle condizioni addominali acute. Questo è il motivo per cui i pazienti che stanno ricevendo un trattamento sostitutivo e che mostrano segni di addome acuto devono essere sottoposti ad un monitoraggio particolarmente attento.

- Pazienti con sospetto prolungamento dell'intervallo QT o squilibrio elettrolitico, in particolare ipokaliemia.

Il metadone deve essere usato con cautela nei pazienti con:

- Ipotiroidismo
- Insufficienza surrenalica (morbo di Addison)
- Ipopituitarismo
- Iperplasia prostatica o stenosi uretrale
- Shock
- Disturbi del tratto biliare
- Disturbi intestinali ostruttivi e infiammatori
- Bradicardia
- Trattamento con agenti antiaritmici di classe I e di classe III
- Pancreatite
- Disturbi che richiedono la prevenzione della depressione respiratoria
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Si raccomanda di prestare estrema cautela quando si somministra metadone in pazienti con feocromocitoma, a causa di segnalazioni di ipertensione aggravata in combinazione con diamorfina.

La somministrazione di metadone può causare una severa ipotensione nei pazienti la cui capacità di mantenere la pressione sanguigna normale è compromessa (ad es. severa perdita di sangue).

L'uso del metadone deve essere evitato nei pazienti con perdita di coscienza o nei pazienti in coma.

#### Rischio da depressori del sistema nervoso centrale (SNC)

Depressione respiratoria, ipotensione, aumento della sedazione o coma possono verificarsi in pazienti che assumono metadone in combinazione con analgesici oppioidi, medicinali anestetici, fenotiazina, altri tranquillanti, sedativi, medicinali ipnotici o altri medicinali con effetti depressivi sul sistema nervoso centrale o sul sistema respiratorio (incluso l'alcol) (vedere paragrafo 4.5).

#### Insufficienza surrenalica

Gli analgesici oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi dell'insufficienza surrenalica possono includere nausea, vomito, perdita di appetito, affaticamento, debolezza, capogiro o bassa pressione sanguigna.

#### Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina

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

La disfunzione sessuale è un noto effetto indesiderato nei pazienti di sesso maschile che assumono metadone. Ad esempio, 29 uomini che hanno ricevuto un trattamento di mantenimento con metadone hanno mostrato chiari segni di disfunzione sessuale. In questi uomini, il volume dell'eiaculato, le vescicole seminali e le secrezioni prostatiche erano ridotte di oltre il 50% rispetto a 16 eroinomani e 43 controlli.

#### Ipoglicemia

L'ipoglicemia è stata osservata nel contesto del sovradosaggio da metadone o dell'incremento della dose. Si raccomanda un monitoraggio regolare della glicemia durante l'incremento della dose (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9)

#### Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o principi attivi correlati

L'uso concomitante di Omtisa e di medicinali sedativi come le benzodiazepine o sostanze attive correlate può provocare 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

non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se si decide di prescrivere Omtisa in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per i segni e i sintomi della depressione respiratoria e della sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono affinché siano consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti anziani il metadone può causare confusione e si consiglia un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.2).

#### Trauma cranico e pressione intracranica

Gli effetti depressivi respiratori del metadone e la sua capacità di aumentare la pressione del liquido cerebrospinale possono essere notevolmente incrementati in presenza di un trauma cranico, di altre lesioni intracraniche o di un preesistente aumento della pressione intracranica. Inoltre, gli oppioidi producono effetti indesiderati che possono oscurare il decorso clinico dei pazienti con trauma cranico. In tali pazienti, il metadone deve essere usato con cautela e solo se ritenuto essenziale.

#### Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Il metadone ha il potenziale primario di dare assuefazione e può causare dipendenza attraverso un uso prolungato e ripetuto. Si sviluppa una dipendenza psicologica e fisica così come anche tolleranza. In caso di brusca interruzione sono previsti sintomi di astinenza talvolta pericolosi per la vita.

Il consumo di metadone da parte di pazienti senza tolleranza agli oppioidi è pericoloso per la vita e può portare alla morte per arresto respiratorio.

#### Rischio di abuso e uso improprio

Il metadone è un oppioide agonista dei recettori mu con un livello di rischio simile a quello della morfina. Esiste un rischio di uso improprio e di diversione non autorizzata. Il rischio di abuso di oppioidi è maggiore nei pazienti con una storia personale o familiare di abuso di sostanze (incluso l'abuso o l'assuefazione da droghe e alcol) o di disturbi psichiatrici (per esempio depressione maggiore). Tutti i pazienti che ricevono oppioidi devono essere attentamente monitorati per individuare segni di uso improprio e abuso.

Come con altri oppioidi, in seguito a somministrazione ripetuta di metadone possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'abuso o l'uso inappropriato intenzionale di Omtisa può causare un sovradosaggio e/o il decesso. Il rischio di sviluppare il disturbo da uso di oppioidi è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

I pazienti dovranno essere monitorati per segni di craving: ricerca compulsiva del farmaco (ad es. richieste troppo anticipate di nuove somministrazioni). Il monitoraggio include il riesame di oppioidi e farmaci psicoattivi concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un consulto con uno specialista in dipendenze.

Il metadone è solo per uso orale. L'abuso di metadone per iniezione può causare gravi effetti indesiderati che possono essere fatali, ad esempio sepsi, flebite o embolia polmonare.

Inoltre, Omtisa contiene eccipienti che sono insolubili in acqua con conseguente sviluppo di particelle di dimensioni fino a 250 µm. Pertanto, la somministrazione per iniezione e.v. potrebbe causare eventi pericolosi per la vita.

Gli eccipienti saccarosio e lattosio non possono essere scissi dagli enzimi carbolitici dopo la somministrazione endovenosa o nasale e vengono quindi escreti invariati nelle urine. Questi possono essere utilizzati come marcatori per l'abuso endovenoso di medicinali sostitutivi. Pertanto, con questi due eccipienti può essere rilevato l'uso improprio parenterale.

#### Tolleranza e astinenza

Una brusca sospensione o interruzione del trattamento può portare a severi sintomi di astinenza, alcuni dei quali possono essere pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.8). La tolleranza è stata acquisita nel corso della malattia e può essere persa poco dopo l'interruzione del trattamento, per cui dosi precedentemente tollerate possono provocare un sovradosaggio se il trattamento viene continuato. Questo deve essere tenuto presente quando si intende continuare il trattamento dopo un'interruzione con la stessa dose usata in precedenza.

Se la dose prescritta di metadone è troppo bassa, i sintomi di astinenza possono svilupparsi durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore (congestione nasale, sintomi addominali, diarrea, dolore muscolare, ansia). I medici curanti devono essere consapevoli del fatto che l'aggiustamento della dose può diventare necessario se i pazienti riferiscono di manifestare sintomi di astinenza. Inoltre, la somministrazione di un antagonista degli oppioidi porterà alla sindrome da astinenza.

Dosi elevate di oppiacei sono tollerate solo se assunte per un lungo periodo. Quindi, il paziente deve essere informato molto chiaramente sulla tolleranza agli oppiacei e sui rischi di recidiva, compreso il rischio di un sovradosaggio fatale.

#### Compromissione epatica

È necessario prestare cautela in caso di compromissione epatica lieve o moderata, poiché questi pazienti possono essere a rischio di un'umentata esposizione sistemica al metadone dopo dosaggi multipli. La dose abituale di metadone può essere continuata in pazienti con malattia epatica cronica stabile. In caso di compromissione della funzione epatica a seguito di infezione da epatite B o C o uso prolungato di alcol, la dose di metadone deve essere monitorata attentamente. Particolare attenzione deve essere prestata ogni volta che vengono prescritte dosi superiori a 50 mg.

#### Compromissione renale

Si deve prestare cautela nell'uso di metadone in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

#### Motilità gastrointestinale

Gli oppioidi, incluso il metadone, possono causare una fastidiosa costipazione, che è particolarmente pericolosa nei pazienti con severa compromissione epatica, e le misure per evitare la costipazione devono essere iniziate precocemente.

#### Sistema respiratorio

##### *Depressione respiratoria*

Il rischio principale associato all'uso di metadone è la depressione respiratoria. Mentre l'uso del metadone può provocare una grave depressione respiratoria, pericolosa per la vita o addirittura mortale in qualsiasi momento, il rischio è maggiore all'inizio del trattamento o in seguito ad un aumento della dose somministrata. Il picco dell'effetto deprimente a livello respiratorio si verifica più tardi, e persiste più a lungo, rispetto all'effetto analgesico massimo, in particolare durante il periodo di dosaggio iniziale. Questo è il motivo per cui i pazienti devono essere attentamente monitorati sia all'inizio del trattamento con metadone che dopo l'aumento della dose.

Per ridurre il rischio di depressione respiratoria, il corretto dosaggio e la titolazione del metadone sono essenziali. Sovrastimare la dose di metadone in pazienti che stanno passando al metadone da un oppioide diverso può provocare un sovradosaggio fatale anche dopo la prima dose. La depressione respiratoria è stata segnalata in relazione all'uso del metadone anche in assenza di un uso scorretto o di abuso del medicinale.

Il metadone deve essere usato con cautela nei pazienti con:

- Asma
- Malattia polmonare ostruttiva cronica
- Cuore polmonare
- Fattori ereditari che causano una riduzione del volume di riserva inspiratoria
- Preesistente compromissione della funzione respiratoria
- Ipossia o ipercapnia.



In questi pazienti, anche le dosi terapeutiche abituali di narcotici possono diminuire la spinta respiratoria, aumentando contemporaneamente la resistenza delle vie aeree fino al punto di apnea. Esacerbazioni dell' asma preesistente, eruzioni cutanee ed eosinofilia si possono osservare in pazienti predisposti a questi tipi di fenomeni atopici.

#### Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna considerare la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

#### Aritmie cardiache

Studi in vivo e in vitro hanno dimostrato che il metadone inibisce i canali del potassio cardiaco e porta ad una ripolarizzazione cardiaca prolungata (cioè intervalli QT prolungati). Il prolungamento dell'intervallo QT e gravi aritmie (torsioni di punta) sono stati osservati durante il trattamento con metadone e sembrano essere più comunemente associati a dosi più elevate come 100 mg di metadone cloridrato e oltre.

Si raccomanda particolare cautela ed attento monitoraggio nei pazienti a rischio di prolungamento degli intervalli QT (ad es. cardiomiopatia ipertrofica, uso concomitante di diuretici o sostanze che hanno il potenziale di causare il prolungamento dell'intervallo QT, ipokaliemia, ipomagnesiemia), in pazienti con una storia di ripolarizzazione cardiaca prolungata, malattia cardiaca avanzata o ischemica, storia familiare di morte improvvisa, individui che usano medicinali che influenzano la ripolarizzazione cardiaca o il metabolismo del metadone (inibitori del CYP3A4), e pazienti ad aumentato rischio di aritmie.

È generalmente necessario che tutti i pazienti siano interrogati sulle condizioni cardiache esistenti e sulle sincopi inspiegabili prima dell'induzione del trattamento. I pazienti dovrebbero anche essere informati che esiste un rischio di aritmie.

Per determinare e quantificare l'effetto del metadone sull'intervallo QT del paziente, si deve eseguire un ECG prima dell'inizio del trattamento e due settimane dopo. Allo stesso modo, il monitoraggio ECG deve essere effettuato prima dell'aumento della dose e almeno una volta all'anno. La possibilità di una causa cardiaca sottostante deve essere considerata nei casi di sincopi di origine non nota. Qualsiasi modifica alla terapia concomitante deve prendere in considerazione la possibilità di interazioni che potrebbero influenzare l'intervallo QT del paziente.

Non sono state condotte ricerche sistematiche in relazione all'uso del metadone in pazienti noti per avere intervalli QT prolungati.

L'uso del metadone è pericoloso per la vita in persone non tolleranti agli oppiacei e può causare la morte per arresto respiratorio.

#### Abuso concomitante di sostanze

L'abuso concomitante di droghe, alcol e medicinali durante la terapia di mantenimento con metadone può provocare eventi pericolosi per la vita e deve essere evitato.

Devono essere eseguiti regolari esami delle urine per confermare i casi di potenziale abuso di droghe.

#### Sindrome serotoninergica

Il metadone è un debole inibitore della ricaptazione della serotonina. La sindrome serotoninergica (inclusa l'alterazione dello stato mentale come agitazione, allucinazioni o coma; instabilità autonoma come tachicardia, pressione sanguigna labile o ipertermia; e anomalie neuromuscolari come iperreflessia, incoordinazione o rigidità) è stata riportata in pazienti che assumono oppioidi in concomitanza con agenti serotoninergici (inclusi SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici). L'insorgenza dei sintomi si verifica generalmente entro alcune ore fino a pochi giorni dall'uso concomitante, ma

può verificarsi più tardi, in particolare dopo l'aumento della dose. Se si sospetta una sindrome serotoninergica, il trattamento con oppioidi e/o i medicinali serotoninergici concomitanti deve essere interrotto. Se il trattamento concomitante è clinicamente giustificato, si raccomanda un'adeguata osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

#### Omtisa contiene saccarosio

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.

#### Omtisa contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Interazioni diagnostiche/di laboratorio

##### *Studi sullo svuotamento gastrico*

Gli analgesici oppioidi possono ritardare lo svuotamento gastrico, invalidando così i risultati dei test.

##### *Risonanza epatobiliare con tecnezio Tc 99m disofenina*

La distribuzione di tecnezio Tc 99m disofenina nell'intestino tenue può essere impedita perché gli analgesici oppioidi possono causare la costrizione dello sfintere di Oddi e l'aumento della pressione delle vie biliari; queste azioni provocano una visualizzazione ritardata e quindi conducono ad una ostruzione del dotto biliare comune.

##### *Pressione del liquido cerebrospinale*

La pressione del liquido cerebrospinale può risultare aumentata; l'effetto è secondario alla ritenzione di anidride carbonica indotta dalla depressione respiratoria.

##### *Livelli plasmatici di amilasi o lipasi*

I livelli plasmatici di amilasi o lipasi possono essere aumentati perché gli analgesici oppioidi possono causare contrazioni dello sfintere di Oddi e aumento della pressione delle vie biliari; l'utilità diagnostica della determinazione di questi enzimi può essere compromessa fino a 24 ore dopo la somministrazione del medicinale.

##### *Test di gravidanza*

Il metadone può interferire con i test delle urine per la gravidanza.

##### *Doping*

L'uso di Omtisa può dare risultati positivi al test antidoping. L'abuso del medicinale Omtisa come agente dopante può essere dannoso per la salute.

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

### **Sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450)**

Il metadone viene metabolizzato attraverso diversi isoenzimi del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450). Per questo motivo la sua efficacia clinica può essere compromessa dall'uso concomitante di medicinali che notoriamente influenzano gli isoenzimi del CYP450.

#### **Induttori del CYP450**

L'uso concomitante di metadone e di medicinali che inducono gli enzimi CYP450 (come, per esempio, rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina ed erba di San Giovanni) può portare ad una riduzione dell'efficacia del metadone e può, in certe circostanze, scatenare una sindrome da astinenza.

#### **Inibitori del CYP450**

Uso concomitante di medicinali che inibiscono il CYP3A4 (come cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, ciprofloxacina,

acido fusidico, contraccettivi), e/o medicinali che inibiscono il CYP2C9 (come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come la sertralina, la fluoxetina e la fluvoxamina) possono causare una diminuzione della clearance del metadone, che potrebbe portare ad un'efficacia aumentata o prolungata e ad effetti indesiderati e, in determinate circostanze, alla morte per depressione respiratoria.

Il succo di pompelmo può ritardare la degradazione del metadone portando ad una maggiore biodisponibilità e non è raccomandato durante il trattamento con metadone.

La cannabis può ritardare la degradazione del metadone e portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metadone. Questo può causare sintomi di avvelenamento e depressione respiratoria.

### **Effetti paradossali dei medicinali antiretrovirali sul metadone**

Uso concomitante di alcuni inibitori della proteasi con attività inibitoria del CYP3A4, sia come trattamento singolo che in combinazione, come abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir e tipranvir+ritonavir, ha determinato un aumento della clearance o una diminuzione dei livelli plasmatici del metadone. Questo può comportare una riduzione dell'efficacia del metadone e potrebbe scatenare una sindrome da astinenza.

### **Effetti del metadone sui medicinali antiretrovirali**

#### Didanosina e stavudina

Evidenze sperimentali hanno dimostrato che il metadone diminuisce l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC), così come i livelli di picco, per didanosina e stavudina, con una diminuzione più marcata per la didanosina. La disposizione del metadone non era sostanzialmente alterata.

#### Zidovudina

Evidenze sperimentali hanno dimostrato che il metadone aumenta l'AUC della zidovudina, il che può provocare effetti tossici.

### **Medicinali deprimenti il SNC e il sistema respiratorio**

L'uso concomitante di metadone e di altri medicinali con effetti depressivi sul sistema nervoso centrale (ad es. analgesici potenti [compresi altri oppiacei], sedativi, ipnotici, medicinali anestetici, antiemetici (ad es. droperidolo), fenotiazine, altri tranquillanti, alcol e droghe) può aumentare il rischio di depressione respiratoria, ipotensione e maggiore sedazione o coma. I pazienti che ricevono medicinali deprimenti il sistema nervoso centrale e metadone devono essere monitorati per i segni di depressione respiratoria. Se si considera questo tipo di terapia combinata, la dose iniziale di uno o entrambi i medicinali deve essere ridotta. Sono stati riportati decessi in relazione all'abuso di metadone e benzodiazepine.

### **Medicinali sedativi come le benzodiazepine o principi attivi correlati**

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come le benzodiazepine o sostanze attive correlate aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto deprimente additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

### **Medicinali potenzialmente aritmogeni (prolungamento dell'intervallo QT)**

È necessaria estrema cautela quando qualsiasi medicinale noto per avere il potenziale di prolungare l'intervallo QT viene prescritto insieme al metadone (vedere paragrafo 4.4). Possono verificarsi interazioni in seguito all'uso concomitante di metadone e di medicinali potenzialmente aritmogeni come gli antiaritmici di classe I e III, alcuni neurolettici, nonché gli antidepressivi triciclici e i calcioantagonisti.

Allo stesso modo, si raccomanda di prestare cautela quando si prescrive il metadone in concomitanza con medicinali che sono in grado di indurre squilibri elettrolitici che possono prolungare l'intervallo QT (ipomagnesiemia, ipokaliemia). Questo include diuretici (come lo spironolattone), lassativi e, in rari casi, ormoni mineralocorticoidi.

### **Agonisti oppioidi, agonisti/antagonisti misti e agonisti oppioidi parziali analgesici**

La somministrazione di agonisti oppioidi, agonisti/antagonisti misti e di agonisti oppioidi parziali analgesici può scatenare sintomi di astinenza. Esempi di tali medicinali includono naloxone, naltrexone, pentazocina, nalbufina, butorfanolo e buprenorfina.

La buprenorfina non deve essere iniziata fino ad almeno 24 ore dopo la cessazione della terapia sostitutiva con metadone o la comparsa dei sintomi di astinenza. Se vengono utilizzate alte dosi di metadone, può essere consigliabile una riduzione della dose a 30-50 mg per un passaggio graduale agli oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

### **Antidepressivi**

Il metadone può essere considerato un debole inibitore della ricaptazione della serotonina.

#### Medicinali serotoninergici

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

#### Inibitori della monoammina ossidasi

Gli inibitori MAO come isocarbossazide, moclobemide e selegelina possono aumentare e prolungare gli effetti depressivi a livello respiratorio del metadone. L'uso concomitante di oppioidi e inibitori MAO può causare ipotensione e coma potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.3).

#### Antidepressivi triciclici

È stato segnalato che l'uso concomitante con il metadone porta ad un aumento dei livelli di desipramina nel sangue. Il metadone può raddoppiare i livelli sierici di desipramina.

### **Anticolinergici**

Se usati in concomitanza con gli oppioidi, gli anticolinergici o altri prodotti medicinali con attività anticolinergica possono provocare un aumento del rischio di ritenzione urinaria e/o severa costipazione, che può portare a ileo paralitico, specialmente nell'uso a lungo termine. I pazienti devono essere monitorati per segni di ritenzione urinaria o di ridotta motilità gastrica quando il metadone e gli anticolinergici sono usati contemporaneamente.

### **Inibizione della peristalsi:**

L'uso concomitante di metadone e di medicinali che inibiscono la peristalsi (loperamide e difenossilato) può provocare severa costipazione e aumentare gli effetti depressivi sul SNC.

### **Antipertensivi**

Antipertensivi come clonidina, prazosina, reserpina e urapidile possono aumentare l'effetto del metadone.

### **Medicinali che influenzano l'acidità delle urine**

I medicinali che influenzano l'acidità delle urine come il cloruro di ammonio e l'acido ascorbico possono ridurre l'effetto del metadone perché la clearance renale del metadone può essere aumentata quando il pH delle urine è inferiore a 6.

La co-somministrazione di metadone con metamizolo, che è un induttore degli enzimi metabolizzanti inclusi CYP2B6 e CYP3A4 può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone con potenziale diminuzione dell'efficacia clinica.

Pertanto, si raccomanda di prestare cautela quando il metamizolo e il metadone vengono somministrati contemporaneamente; la risposta clinica e/o i livelli del farmaco devono essere monitorati ove appropriato.

L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.

### **Cannabidiolo**

La somministrazione concomitante di cannabidiolo può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metadone.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Il metadone attraversa la placenta.

L'uso del metadone durante la gravidanza deve essere strettamente indicato e accompagnato da un monitoraggio adeguato, preferibilmente in un centro medico specializzato.

L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad assuefazione e dipendenza nel feto, nonché a sintomi di astinenza, depressione respiratoria e basso peso corporeo del neonato. Studi sugli animali hanno fornito prove di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, il metadone non è stato associato a malformazioni congenite.

Devono essere assicurate un'adeguata terapia sostitutiva e una prevenzione dei sintomi di astinenza durante la gravidanza, al fine di minimizzare i danni al feto. L'aumento della dose può essere necessario a causa dell'induzione enzimatica durante la gravidanza se si sviluppano sintomi di astinenza. Considerando il benessere del feto, può essere consigliabile suddividere la dose giornaliera per evitare alti picchi di concentrazione plasmatica e per compensare la degradazione accelerata del metadone, prevenendo così i sintomi di astinenza.

La riduzione della dose o la sospensione del medicinale durante la gravidanza deve essere sempre effettuata sotto attento monitoraggio della madre e solo dopo una rigorosa valutazione dei rischi/benefici.

I bambini nati da madri che assumono metadone possono soffrire di sintomi di astinenza (sindrome da astinenza) e/o depressione respiratoria. La sindrome da astinenza può non manifestarsi nel neonato per alcuni giorni dopo la nascita. Pertanto, oltre al monitoraggio iniziale per la depressione respiratoria, i neonati devono essere sottoposti ad un monitoraggio prolungato per segni e sintomi di astinenza.

La sospensione del medicinale nel neonato deve essere effettuata in un'adeguata unità di terapia intensiva per bambini, poiché il trattamento con metadone può portare ad assuefazione e dipendenza nel feto, nonché a sintomi di astinenza nel neonato che richiedono un trattamento.

Circa il 60-80% dei neonati richiede un trattamento ospedaliero a causa della sindrome di astinenza neonatale. L'aggiustamento della dose (specialmente la riduzione della dose) può essere necessario entro 1-2 settimane postnatali.

### 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 di mantenimento stabile di metadone e l'eventuale uso continuato di sostanze illecite. Se si considera l'allattamento al seno, la dose di metadone deve essere la più bassa possibile. I medici prescrittori devono consigliare alle donne che allattano di monitorare il bambino per la sedazione e le difficoltà respiratorie e di cercare immediatamente assistenza medica se ciò si verifica. Sebbene la quantità di metadone escreta nel latte materno non sia sufficiente a sopprimere completamente i sintomi di astinenza nei neonati allattati al seno, essa può attenuare la severità della sindrome da astinenza neonatale. Se è necessario interrompere l'allattamento al seno, deve essere fatto gradualmente, in quanto uno svezzamento brusco potrebbe aumentare i sintomi di astinenza nel bambino.

### Fertilità

Il metadone non sembra compromettere la fertilità femminile umana.

Studi su uomini sottoposti a trattamento di mantenimento con metadone hanno dimostrato che il metadone riduce i livelli sierici di testosterone e diminuisce marcatamente il volume dell'eiaculato e la motilità dello sperma. La conta degli spermatozoi degli uomini trattati con metadone era il doppio di quella dei controlli. Tuttavia, questo riflette la mancata diluizione del liquido seminale.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il metadone altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari poiché può causare sonnolenza e ridurre la vigilanza. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari durante l'assunzione di metadone nelle seguenti circostanze: la partecipazione attiva al traffico non può essere raccomandata all'inizio del trattamento, durante la titolazione della dose, se si verificano sintomi di astinenza o in caso di co-assunzione di sostanze che compromettono la funzione cognitiva.

Il tempo dopo il quale tali attività possono essere riprese in sicurezza dipende fortemente dal paziente e deve essere deciso dal medico.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il metadone ha lo stesso profilo di reazioni avverse della morfina. Le reazioni avverse più comuni sono nausea e vomito, osservati nel 20% dei pazienti, così come costipazione, letargia e confusione. I pazienti in trattamento a lungo termine sviluppano tolleranza a queste reazioni avverse (ad eccezione della stitichezza). A dosi elevate si possono osservare depressione respiratoria e ipotensione.

Gli effetti indesiderati sono ordinati in base alla classificazione per sistemi e organi, con le loro frequenze registrate utilizzando la seguente convenzione di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

I sintomi associati all'astinenza da oppiacei sono comuni all'inizio del trattamento di mantenimento e comprendono ansia, anoressia, contrazioni involontarie e movimenti a scatti, piloerezione, depressione, diarrea, vomito, febbre, sbadigli, perdita di peso, nausea, starnuti, pupille dilatate, irritabilità, rinorrea, sonnolenza, dolori muscolari, sensazione di svenimento, forte sudorazione, spasmi intestinali, tachicardia, lacrimazione, tremore, irrequietezza, crampi addominali e alternanza di vampate di calore e brividi.

Gli effetti indesiderati indicati con (#) sembrano essere più comuni nei pazienti ambulatoriali e in quelli sottoposti a terapia orale.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia reversibile è stata riportata in pazienti dipendenti da oppioidi con epatite cronica.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Perdita di appetito
	Non nota	Ipoglicemia
		Ipokaliemia, Ipomagnesemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Confusione#
	Non comune	Apatia mentale, euforia, disforia, agitazione, insonnia, riduzione della libido
	Raro	Allucinazioni
	Non nota	Disorientamento
	Non nota	Dipendenza

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro#, sonnolenza#
	Comune	Letargia, coscienza annebbiata
	Non comune	Cefalea
	Non nota	Convulsioni
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi (miosi), visione offuscata, secchezza oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Ipoacusia
Patologie cardiache	Non comune	Bradycardia (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni
	Raro	Variazioni nell'ECG, incluso il prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta, di solito in pazienti che presentano fattori di rischio o che ricevono metadone ad alte dosi (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Comune	Rossore facciale
	Non comune	Ipotensione
	Raro	Sincope, shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4), edema polmonare (dopo alte dosi), esacerbazione dell'asma, secchezza nasale
	Non nota	Sindrome di apnea centrale nel sonno
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea#, vomito#, secchezza delle fauci#, costipazione#, tempo di svuotamento gastrico prolungato, glossite
Patologie epatobiliari	Non comune	Discinesia biliare
	Non nota	Spasmo delle vie biliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Sudorazione#
	Comune	Prurito
	Non nota	Eruzione cutanea, orticaria
Patologie renali e urinarie	Comune	Aumento del tono dello sfintere esterno, ritenzione urinaria, aumento del volume della vescica
	Non nota	Spasmi del tratto renale, effetto antidiuretico
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	È stato riportato che l'uso prolungato negli uomini è associato allo sviluppo di ginecomastia e diminuzione della fertilità (vedere paragrafo 4.6).
	Comune	Diminuzione della libido e/o disfunzione sessuale

	Non comune	Dismenorrea e amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Astenia, edema, ipotermia

I seguenti sintomi di astinenza possono essere osservati dopo l'interruzione dell'uso di oppioidi: dolori muscolari, diarrea, piloerezione, anoressia, nervosismo o irrequietezza, rinorrea, starnuto, tremori o brividi, coliche addominali, nausea, disturbi del sonno, aumento insolito della sudorazione e degli sbadigli, debolezza, tachicardia e febbre di origine non nota. Con aggiustamenti della dose appropriati e sospensione graduale, questi sintomi sono generalmente lievi.

#### Importante

Una volta stabilizzata la dose, gli effetti indesiderati diminuiranno gradualmente in frequenza e severità nell'arco di diverse settimane. Tuttavia, spesso persistono costipazione e aumento della sudorazione.

#### 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:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Anche dosi inferiori a quelle normalmente utilizzate come parte del trattamento sostitutivo possono produrre un'intossicazione pericolosa, in particolare in soggetti non tolleranti (specialmente bambini). Questo può verificarsi ad una dose di circa 1 mg nei bambini fino a 5 anni di età, di circa 3 mg nei bambini più grandi e di circa 20 mg negli adulti non tolleranti.

### **Segni e sintomi di sovradosaggio da metadone cloridrato**

L'interazione che esiste tra la dose di metadone cloridrato e lo sviluppo e la persistenza della tolleranza da oppioidi può essere complessa. Una riduzione della dose è raccomandata nei pazienti che mostrano sintomi di una risposta estrema al metadone cloridrato, che è caratterizzata da sintomi come "sentirsi male", incapacità di concentrarsi, sonnolenza e potenzialmente capogiro quando si sta in piedi.

#### Segni e sintomi

I segni e i sintomi del sovradosaggio da metadone sono simili a quelli associati ad altri oppioidi:

Miosi, letargia, coma e depressione respiratoria; pelle pallida e umida, ipotermia; ipotensione, bradicardia, shock, edema polmonare non cardiogeno; prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta sono stati riportati a dosi elevate (> 100 mg al giorno); convulsioni, rabdomiolisi, insufficienza renale. Cardiomiopatia e morte possono verificarsi in caso di gravi sovradosaggi.

La miopia può essere sostituita dalla midriasi quando si verifica asfissia. Nei bambini sono stati riportati sonnolenza, fluttuazione, pupille puntiformi e apnea.

È stata riportata ipoglicemia.

In caso di sovradosaggio di metadone è stata osservata leucoencefalopatia tossica.

#### Trattamento

Misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dell'ECG, devono essere adottate se richiesto.



Il naloxone, antagonista oppioide specifico, è il trattamento di scelta per il ripristino dal coma e il ripristino della respirazione spontanea. I dettagli sul dosaggio ottimale possono essere trovati in letteratura. Va notato che il prolungamento dell'intervallo QT non sarà ripristinato dal naloxone.

Nei pazienti dipendenti da oppioidi, la somministrazione della dose raccomandata di un antagonista oppioide scatenerà una sindrome di astinenza acuta. La severità di questa sindrome dipenderà dal grado di dipendenza fisica e dalla dose dell'antagonista somministrato. Se possibile, l'uso di un antagonista oppioide deve essere evitato in tali individui. Se deve essere usato per trattare una profonda depressione respiratoria in un paziente fisicamente dipendente, l'antagonista deve essere somministrato con estrema cautela e mediante titolazione con dosi minori rispetto al solito dell'antagonista e non deve essere somministrato in assenza di depressione respiratoria o cardiovascolare clinicamente significative.

In caso di ricaduta dopo un apparente recupero, i pazienti devono essere monitorati attentamente per almeno 48, perché la durata d'azione dell'antagonista può essere sostanzialmente più breve di quella del metadone.

L'uso di altri stimolanti dell'apparato respiratorio o del sistema nervoso centrale non è raccomandato.

L'acidificazione delle urine aumenterà il tasso di eliminazione del metadone attraverso le urine.

Il metadone non è dializzabile tramite dialisi peritoneale o emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso; altri farmaci del sistema nervoso; medicinali usati nei disturbi da dipendenza; medicinali usati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC02

Il metadone è un agonista che esercita il suo effetto sui recettori oppioidi nel SNC. I recettori oppioidi sono suddivisi in recettori mu, kappa, delta e sigma. Funzionano come modulatori inibitori della trasmissione sinaptica sia nel SNC che nel plesso mienterico. Anche se il metadone è strutturalmente diverso dalla morfina e dagli oppiacei correlati, i suoi effetti sui recettori oppioidi sono simili a quelli della morfina. Entrambi sono agonisti dei recettori mu e kappa. Anche se l'esatto meccanismo d'azione degli oppiacei non è completamente compreso, la stimolazione dei recettori degli oppiacei produce una marcata riduzione della neurotrasmissione. L'effetto analgesico è dovuto a un aumento della soglia del dolore.

Nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi, il metadone esercita i suoi effetti clinici attraverso due meccanismi: in primo luogo, come agonista oppioide di sintesi, il metadone produce effetti simili alla morfina che sopprimono i sintomi dell'astinenza negli individui dipendenti da oppiacei/oppioidi. In secondo luogo - a seconda della dose e della durata del trattamento sostitutivo - la somministrazione orale cronica di metadone può produrre un livello di tolleranza che blocca lo "sballo" soggettivo delle dosi abituali di oppioidi somministrati per via parenterale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento e distribuzione

Il metadone può essere somministrato per via orale o parenterale. Viene prontamente assorbito dopo la somministrazione orale (92%), e subisce una rapida distribuzione. L'inizio dell'effetto è di 30-60 minuti dopo una dose somministrata per via orale, e di 10-20 minuti dopo la somministrazione parenterale. Mentre l'effetto è raggiunto più rapidamente dopo la somministrazione parenterale, la durata d'azione è più lunga dopo la somministrazione orale, con una durata di 6-8 ore. In pazienti fisicamente dipendenti e in pazienti che ricevono dosi ripetute di metadone cloridrato, la durata d'azione può essere di 22-48 ore.

### Biotrasformazione

Il metabolismo avviene principalmente nel fegato, dove il metadone subisce la N-demetilazione. Anche se finora sono stati identificati 32 metaboliti, solo il 2% della dose somministrata è rappresentato da 2 metaboliti farmacologicamente attivi.

### Eliminazione

Il metadone e i suoi metaboliti vengono eliminati per via biliare e renale. A dosi più elevate, il metadone viene eliminato principalmente tramite le urine; dopo la somministrazione di più di 160 mg, circa il 60% del principio attivo viene recuperato invariato. L'eliminazione renale è fortemente dipendente dai livelli di pH, con il tasso che aumenta con una diminuzione del pH urinario. Il 10-45% della dose totale recuperata viene eliminato per via biliare. I metaboliti possono essere rilevati anche nel sudore. Il metadone ha un'emivita compresa tra 13 e 47 ore. L'elevato legame tissutale spiega gli effetti cumulativi del medicinale e l'eliminazione prolungata.

Dopo il sovradosaggio, gli effetti depressivi possono persistere per 36-48 ore.

Il metadone non è dializzabile. La principale via di eliminazione nei pazienti con anuria è attraverso le feci.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità cronica

I ratti hanno ricevuto per via orale il metadone cloridrato per un periodo di 80 settimane con un aumento incrementale a 5, 10 o 15 mg/kg di peso corporeo (BW)/giorno. Il trattamento con metadone ha portato ad un aumento dell'attività della N-demetilasi. Si presume che questo effetto sia un meccanismo adattativo degli epatociti al metabolismo del metadone.

L'incidenza della tossicità acuta è stata studiata in scimmie sane (6 animali e 6 animali di controllo) che ricevevano una dose moderata e definita di metadone. Dopo 13-28 settimane di trattamento continuo, una reazione tossica acuta e potenzialmente fatale ad una dose di mantenimento di metadone cloridrato precedentemente ben tollerata (15 mg/kg BW/giorno) si è verificata in 4 scimmie su 6. Questa reazione è stata caratterizzata da una pronunciata depressione mentale e respiratoria. Tuttavia, negli esseri umani non sono state osservate reazioni comparabili di morte improvvisa durante il dosaggio continuo di metadone cloridrato.

Gli studi con epatociti umani in coltura hanno dimostrato che l'alcol può potenziare direttamente l'epatotossicità del metadone.

### Potenziale mutageno e tumorale

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno fornito risultati contraddittori riguardo alla genotossicità del metadone, con alcune prove di un debole potenziale clastogenico. Attualmente, i rischi per l'uso clinico non possono essere derivati da questi risultati.

Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno fornito prove di un potenziale cancerogeno.

### Tossicità riproduttiva

La somministrazione giornaliera di 20 mg di metadone/kg BW per 5 giorni ha portato a riduzioni di peso della prostata, delle vescicole seminali e dei testicoli nei ratti. La progenie di ratti maschi trattati con metadone (fino a 38 mg/kg BW/giorno) ha mostrato un aumento del tasso di mortalità neonatale fino al 74%.

La prole di ratti femmina con dipendenza da metadone ha mostrato una crescita cerebrale postnatale ritardata, un basso peso corporeo ed una maggiore mortalità neonatale.

La prole maschile di ratti sottoposti a trattamento orale con metadone dal 14° al 19° giorno di gravidanza ha mostrato una diminuzione significativa dei livelli di testosterone nel sangue (è possibile antagonizzare con naloxone).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Amido di mais pregelatinizzato  
Lattosio monoidrato  
Saccarosio  
Stearato di magnesio

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Contenitore per compresse:  
Dopo la prima apertura: 6 mesi

Dopo ricostituzione: 3 ore

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Blister opachi in PVC/PVdC//Al. Confezioni contenenti 10, 20, 30, 50 o 75 compresse.

Contenitori per compresse bianchi opachi in HDPE con chiusura a prova di bambino (PP).

Omtisa 5 mg / Omtisa 10 mg compresse  
Confezioni contenenti 50, 100 o 500 compresse.

Omtisa 20 mg compresse  
Confezioni contenenti 50 o 500 compresse.

Omtisa 40 mg / Omtisa 60 mg compresse  
Confezioni contenenti 100 o 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria.

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

049749017 - 5 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749029 - 5 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749031 - 5 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749043 - 5 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749056 - 5 mg compresse, 75 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749068 - 5 mg compresse, 50 compresse in contenitore HDPE  
049749070 - 5 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049749082 - 5 mg compresse, 500 compresse in contenitore HDPE  
049749094 - 10 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749106 - 10 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749118 - 10 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749120 - 10 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749132 - 10 mg compresse, 75 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749144 - 10 mg compresse, 50 compresse in contenitore HDPE  
049749157 - 10 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049749169 - 10 mg compresse, 500 compresse in contenitore HDPE  
049749171 - 20 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749183 - 20 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749195 - 20 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749207 - 20 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749219 - 20 mg compresse, 75 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749221 - 20 mg compresse, 50 compresse in contenitore HDPE  
049749233 - 20 mg compresse, 500 compresse in contenitore HDPE  
049749245 - 40 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749258 - 40 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749260 - 40 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749272 - 40 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749284 - 40 mg compresse, 75 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749296 - 40 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049749308 - 40 mg compresse, 250 compresse in contenitore HDPE  
049749310 - 60 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749322 - 60 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749334 - 60 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749346 - 60 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749359 - 60 mg compresse, 75 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049749361 - 60 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049749373 - 60 mg compresse, 250 compresse in contenitore HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 12 Maggio 2022

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

06/2023