ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
02.07.2020 № 1500
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14448/01/01
№ UA/14448/01/02
№ UA/14448/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТАФІН® ІС

Склад:
діюча речовина: methadone;
1 таблетка містить метадону гідрохлориду 5 мг, 10 мг або 25 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою; на одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства; на таблетках дозуванням 10 мг та 25 мг є риска для поділу.

Фармакотерапевтична група.
Засоби, що впливають на нервову систему. Засоби, що застосовуються при адиктивних розладах. Засоби, що застосовуються при опіоїдній залежності.
Код АТХ N07B C02.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Метадон – синтетичний опіоїдний аналгетик, дія якого багато в чому подібна до дії морфіну. Метадон діє головним чином на центральну нервову систему (ЦНС) та органи, що містять гладком'язову мускулатуру. Метадон має аналгезуючу та седативну дію, а також проявляє детоксикуючий або підтримувальний ефект при опіоїдній залежності. Метадон спричиняє абстинентний синдром, якісно подібний до того, що виникає при застосуванні морфіну, проте відрізняється більш повільним розвитком та меншою вираженістю симптомів, ніж у разі прийому морфіну. Фактично ефекти від застосування метадону такі самі, як і від інших опіоїдів.
Ознаки аналгезії проявляються через 30−60 хвилин після прийому. Метадон є лікарським засобом дуже тривалої дії (36−48 годин).
Фармакокінетика.
При пероральному застосуванні метадон добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, біодоступність становить 80−95 %. У плазмі крові виявляється вже через 30 хвилин після прийому. Максимальна концентрація досягається через 4 години. Період напіввиведення становить 24−36 годин (індивідуальні коливання можуть становити від 10 до 80 годин), що дає змогу застосовувати лікарський засіб 1 раз на добу. Через значне індивідуальне варіювання показників часу напіввиведення рівноважна концентрація метадону може досягатися через 2−9 днів. Біотрансформується у печінці з участю CYP3A4, виводиться з організму у формі метаболітів із сечею та калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для детоксикації при лікуванні опіоїдної залежності (залежність від героїну та від інших морфіноподібних наркотиків), а також для підтримувального лікування хворих на опіоїдну наркоманію.

Больовий синдром від помірного до сильного, який не купірується ненаркотичними аналгетиками (для таблеток 5 мг, 10 мг).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метадону гідрохлориду або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Пригнічення дихання.

Обструктивні захворювання дихальних шляхів.

Період загострення бронхіальної астми.

Накопичення в крові надлишку вуглекислоти.

Діарея, асоційована з псевдомембранозним колітом, спричиненим цефалоспоринами, лінкоміцином, кліндаміцином, пеніцилінами.

Діарея, спричинена отруєнням.

Паралітична кишкова непрохідність (включаючи медикаментозно-індуковану гіпотонію шлунково-кишкового тракту).

Підвищений внутрішньочерепний тиск, травми голови.

Феохромоцитома.

Одночасне застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) та період протягом 2 тижнів після припинення їх застосування.

Залежність від неопіоїдних препаратів.

Пацієнти, залежні від «легких» наркотичних засобів (кодеїн, петидин та подібні агоністи опіоїдних рецепторів).

Застосування під час пологів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Індуктори цитохрому Р450 3А4. Застосування рифампіцину пацієнтам, які досягли стабілізації при підтримувальній терапії метадоном, призводить до значного зниження рівня метадону у сироватці крові з появою ознак синдрому відміни.

Застосування фенітоїну (250 мг 2 рази на добу у перший день, а потім 300 мг 1 раз на добу протягом 3−4 днів) пацієнтам, яким проводиться метадонова терапія, призводить до зниження концентрації метадону і розвитку синдрому відміни. Ці явища минають після відміни фенітоїну. Параметри фармакокінетики метадону після відміни фенітоїну практично цілком повертаються до початкового рівня.

Призначення метадону разом з іншими індукторами CYP3A4 (звіробій, фенобарбітал, карбамазепін) може призводити до появи симптомів відміни.

Антиретровірусні лікарські засоби (невірапін, ефавіренц, нелфінавір, ритонавір, абакавір) можуть знижувати концентрацію метадону у плазмі крові шляхом прискорення його метаболізму у печінці. Повідомляли про синдром відміни у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію метадоном та деякими антиретровірусними лікарськими засобами (у т. ч. невірапіном, ефавірензом). Пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію метадоном та яким супутньо призначено антиретровірусну терапію, необхідно ретельно контролювати на предмет появи симптомів синдрому відміни, при необхідності слід відкоригувати дозу метадону. При застосуванні ритонавіру і ритонавіру/лопінавіру одночасно з метадоном відзначається зниження концентрації метадону у плазмі крові. Синдром відміни, однак, при цьому спостерігається не завжди. Проте застосування цих лікарських засобів у комбінації з метадоном вимагає обережності.

Застосування метадону призводить до збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) для зидовудину, що може призводити до токсичних ефектів. Застосування метадону призводить до зменшення площі під кривою «концентрація-час» для диданозину і ставудину. Для диданозину цей ефект більш виражений. При цьому розподіл метадону істотно не змінюється.

Інгібітори протеаз. Застосування метадону разом з агенеразою (ампренавіром) призводить до зниження максимальної концентрації у плазмі крові і площі під кривою «концентрація-час» для R-метадону відповідно на 25 % і 13 %. При одночасному застосуванні метадону та агенерази (ампренавіру) необхідний ретельний нагляд за пацієнтами для того, щоб не допустити зниження фактичної дози метадону, особливо якщо при цьому ще застосовувати і ритонавір. Застосування метадону та агенерази (ампренавіру) призводить до зниження показників AUC, максимальної концентрації та мінімальної концентрації для агенерази (ампренавіру) на 30 %, 27 % і 25 % відповідно.

При одночасному застосуванні вірацепта (нелфінавіру) з метадоном відзначено зміни рівня метадону у плазмі крові. Може бути потрібне підвищення дози метадону.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. При одночасному застосуванні метадону з рескриптором (делавірдином) може бути потрібне зниження дози метадону.

Інгібітори цитохрому P450 3A4. Супутнє застосування метадону з препаратами, які інгібують P450 3A4 (анти-ВІЛ препаратами, макролідними антибіотиками, циметидином та азольними протигрибковими препаратами), знижує кліренс метадону (оскільки метадон біотрансформується у печінці з участю цитохрому P450 3A4). У результаті відзначається посилення або пролонгування його ефектів. При призначенні азольних протигрибкових препаратів (у т. ч. кетоконазолу), макролідних антибіотиків (у т. ч. еритроміцину) може виникнути необхідність у корекції дози метадону. Застосування деяких селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (сертраліну, флувоксаміну) разом з метадоном може призвести до підвищення вмісту метадону у плазмі крові і до появи токсичних явищ.

Повторне пероральне застосування вориконазолу призводить до підвищення максимальної концентрації у плазмі крові і площі під кривою «концентрація-час» для фармакологічно активного енантіомера метадону (R-метадон) у пацієнтів, які одержують підтримувальні дози метадону (30−100 мг 1 раз на добу). Підвищення концентрації метадону у плазмі крові може призводити до розвитку токсичних явищ, пов'язаних із подовженням QT-інтервалу. Може бути потрібне зниження дози метадону.

Грейпфрутовий сік. Існує декілька повідомлень щодо підвищення рівня метадону у плазмі крові шляхом уповільнення його метаболізму.

Антибактеріальні лікарські засоби

Рифампіцин. При одночасному застосуванні з рифампіцином може спостерігатися зниження рівня метадону у плазмі крові та посилення його виведення із сечею. У зв'язку з цим може бути необхідним коригування дози метадону.

Ципрофлоксацин. При супутньому застосуванні метадону та ципрофлоксацину рівень метадону у плазмі крові може підвищуватися через інгібування CYP1A2 та CYP3A4, у той час як рівень ципрофлоксацину у плазмі крові може знижуватися. Одночасне застосування може призвести до седації, сплутаності свідомості та пригнічення дихання.

Еритроміцин. Одночасне застосування з еритроміцином теоретично може спричинити підвищення рівня метадону у плазмі крові шляхом уповільнення його метаболізму.

Флуконазол та кетоконазол. Можуть підвищувати рівень метадону у плазмі крові через уповільнення його метаболізму.

Протиепілептичні засоби (фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін та примідон) індукують метаболізм метадону, що може бути пов'язано із ризиком розвитку синдрому відміни. Слід розглянути необхідність коригування дози метадону.

Габапентиноїди. Супутнє застосування опіоїдів та габапентиноїдів (габапентин та прегабалін) підвищує ризик передозування опіоїдів, пригнічення дихання та летального

наслідку.
Лікарські засоби, які підкислюють або залужують сечу, можуть впливати на кліренс метадону, який підвищується при кислому pH сечі та знижується при лужному pH.
Антагоністи H_2-рецепторів гістаміну, такі як циметидин, можуть знижувати ступінь зв'язування метадону з білками плазми крові, унаслідок чого посилюється дія опіату.
Інгібітори МАО. Одночасне застосування з інгібіторами МАО протипоказане через можливу пролонгацію та посилення пригнічувального впливу метадону на дихальну діяльність. Застосування інгібіторів МАО необхідно припинити не менше ніж за 14 днів перед початком замісної терапії, інакше це може призвести до розвитку загрозливої для життя пригнічувальної або збуджувальної дії на ЦНС, дихання та кровообіг (див. розділ «Протипоказання»).
Взаємодія з іншими лікарськими засобами, що пригнічують діяльність ЦНС. Через можливий розвиток пригнічення дихання, артеріальної гіпотензії, глибокого седативного ефекту і навіть коми метадон слід застосовувати з обережністю пацієнтам, яким призначено одночасно трициклічні антидепресанти, інші наркотичні аналгетики, анестетики, фенотіазини та деякі інші великі транквілізатори, седативні препарати, снодійні лікарські засоби (включаючи бензодіазепіни, хлоралгідрат та хлорметіазол), інші препарати, які пригнічують діяльність ЦНС. Анксіолітики, барбітурати можуть посилити загальну пригнічувальну дію метадону при супутньому застосуванні. Антипсихотичні засоби можуть посилювати седативні ефекти та гіпотензивну дію метадону.
Метадон може підвищити рівень дезипраміну в 2 рази.
Повідомляли, що антидепресанти, такі як флувоксамін та флуоксетин, можуть підвищувати рівень метадону в сироватці крові.
Інші серотонінергічні лікарські засоби.
Метадон є слабким інгібітором зворотного захоплення серотоніну. Існує підвищений ризик виникнення серотонінового синдрому при одночасному застосуванні метадону з петидином, інгібіторами МАО та іншими серотонінергічними препаратами (із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічними антидепресантами, серотонінергічними протиблювальними засобами, серотонінергічними антимігренозними препаратами та ін.). Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м'язові порушення та/або розлади з боку шлунково-кишкової системи.
Алкоголь може посилити седативну, гіпотензивну дію метадону та його пригнічувальний вплив на дихальну діяльність.
Антигістамінні лікарські засоби зі седативними властивостями (у т. ч. циклізин). Можливі адитивні психотропні ефекти; антимускаринові ефекти при застосуванні високих доз.
Агоністи опіоїдів. Адитивна пригнічувальна дія на ЦНС, дихання та кровообіг.
Антагоністи опіоїдів, змішані агоністи/антагоністи, часткові агоністи. Пацієнти з героїновою наркоманією або пацієнти, які одержують підтримувальну метадонову терапію, можуть відчути появу синдрому відміни при прийомі антагоністів опіоїдів або лікарських засобів, що належать до змішаних агоністів/антагоністів. Інтервал між застосуванням бупренорфіну та метадону повинен становити не менше 20 годин. Налоксон та налтрексон антагонізують аналгетичну дію метадону та його пригнічувальний вплив на ЦНС та дихальну діяльність та можуть спровокувати стрімкий розвиток синдрому відміни (див. розділ «Передозування»). Бупренорфін та пентазоцин можуть також спричинити розвиток синдрому відміни.
Канабідіол. Одночасне застосування канабідіолу може призвести до підвищення концентрації метадону в плазмі крові.
Антиаритмічні засоби. Метадон уповільнює абсорбцію мексилетину.
Потенційно аритмогенні лікарські засоби. При одночасному застосуванні метадону

з лікарськими засобами, що впливають на серцеву провідність, або з препаратами, які можуть впливати на електролітний баланс, існує ризик серцево-судинних подій (див. розділ «Особливості застосування»). Особливу обережність слід проявляти при сумісному застосуванні метадону з лікарськими засобами, які можуть подовжувати QT-інтервал. Такими лікарськими засобами можуть бути протиаритмічні засоби класів I і III, деякі нейролептики, трициклічні антидепресанти та блокатори кальцієвих каналів. Сумісне застосування з метадоном лікарських засобів, що порушують електролітний баланс, може сприяти подовженню QT-інтервалу (гіпомагніємія, гіпокаліємія). До таких препаратів належать діуретики, проносні засоби та зрідка мінералокортикоїди.
Антигіпертензивні засоби, зокрема клонідин, празозин, резерпін та урапідил, можуть посилювати ефект метадону.
α-адренергічні блокатори центральної дії. При одночасному застосуванні метадону з α-адреноблокаторами центральної дії (лофексидином, клонідином) існує підвищений ризик виникнення артеріальної гіпотензії, когнітивних ефектів та появи змін на електрокардіограмі (ЕКГ), включаючи подовження PR- та QT-інтервалів.
Лікарські засоби, що прискорюють спорожнення шлунка. Домперидон та метоклопрамід можуть підвищити швидкість абсорбції метадону, але не ступінь його абсорбції, шляхом реалізації антагоністичної дії щодо опіоїд-індукованого уповільнення спорожнення шлунка. І навпаки, метадон може антагонізувати дію домперидону/метоклопраміду на діяльність шлунково-кишкового тракту.
Інші лікарські засоби. Через зниження моторики шлунково-кишкового тракту метадон може впливати на інші лікарські засоби.
Тести на вагітність. Метадон може впливати на результати аналізу сечі на наявність маркерів вагітності.

Особливості застосування.
Метафін® ІС призначений тільки для перорального застосування. Лікарський засіб не можна застосовувати для ін'єкцій.
Метадон може викликати сонливість та пригнічувати свідомість, хоча після застосування повторюваних доз може спостерігатися толерантність до цих ефектів.
Раптове припинення лікування метадоном може призвести до синдрому відміни, якісно подібного до того, що виникає при застосуванні морфіну, проте який відрізняється більш повільним розвитком та меншою вираженістю симптомів, ніж у разі прийому морфіну.
Якщо після припинення застосування лікарського засобу необхідно знову відновити його застосування, то початкова доза має бути низькою, її підвищення слід проводити повільно, щоб уникнути серйозних токсичних явищ і пригнічення дихання.
При різкому переході з інших опіоїдів на метадон існує значний ризик пригнічення дихання, тому перехід на застосування метадону слід проводити з обережністю.
Неповна перехресна толерантність між метадоном та іншими опіоїдами. При толерантності до інших опіоїдів можлива часткова толерантність до метадону, особливо у пацієнтів, чутливих до інших агоністів опіоїдних рецепторів μ-типу. У разі такої толерантності складно визначити дозу метадону. Відомі летальні випадки при переході на метадон після тривалого застосування інших опіоїдних агоністів.
Високий ступінь опіоїдної толерантності не знімає питання про можливість токсичних явищ при застосуванні метадону.
Взаємодія з алкоголем і наркотиками. З особливою обережністю слід застосовувати метадон пацієнтам із алкогольною залежністю. Метадон чинить адитивну дію при застосуванні разом з алкоголем, іншими опіоїдними наркотиками, що мають депресивну дію на ЦНС. Відомі летальні випадки при застосуванні метадону особам, які зловживають бензодіазепінами.
Тривожні стани. Оскільки Метафін® ІС, який застосовують особам із толерантністю до нього у постійних підтримувальних дозах, не є транквілізатором, у пацієнтів, які

одержують підтримувальну терапію із застосуванням цього лікарського засобу, у відповідь на життєві проблеми та стрес розвиваються тривожні стани зі звичайною симптоматикою. Лікар не повинен плутати ці симптоми з абстинентними симптомами і не повинен намагатися лікувати такі стани шляхом підвищення дози метадону. Дія метадону при проведенні підтримувальної терапії обмежена контролем опіоїдних симптомів і не поширюється на зняття тривожних станів.

Травми голови і підвищений внутрішньочерепний тиск. При травмах голови пригнічення дихання та підвищення тиску спинномозкової рідини, спричинене застосуванням метадону, можуть проявлятися набагато сильніше (див. розділ «Протипоказання»). Така ж небезпека існує і у разі інших внутрішньочерепних патологій або при підвищенні внутрішньочерепного тиску, яке спостерігалось у пацієнтів раніше. Побічні ефекти опіоїдів можуть маскувати справжній клінічний стан пацієнтів із травмами голови.

Бронхіальна астма та інші порушення дихання. Через повільну кумуляцію метадону у тканинах організму пригнічення дихання може не проявлятися повною мірою протягом 1−2 тижнів та може погіршувати перебіг бронхіальної астми шляхом індукції вивільнення гістаміну. Головна небезпека при застосуванні метадону полягає у можливому пригніченні дихання. Ця проблема має особливе значення для пацієнтів літнього віку, ослаблених осіб, а також при гіпоксії або гіперкапнії (див. розділ «Протипоказання»), коли навіть помірні терапевтичні дози метадону можуть значно зменшити легеневу вентиляцію. Тому метадон слід призначати з особливою обережністю при станах, що супроводжуються гіпоксією або зниженим дихальним резервом, як при бронхіальній астмі (див. розділ «Протипоказання»), вираженій надлишковій масі тіла, мікседемі, кіфосколіозі, синдромі апное уві сні (див. *Порушення дихання, пов'язані зі сном*), при пригніченні діяльності ЦНС (див. розділ «Протипоказання»). У цих пацієнтів навіть звичайні терапевтичні дози метадону можуть спричинити пригнічення дихального центру при одночасному підвищенні опору дихальних шляхів, що може призвести до зупинки дихання. У таких випадках рекомендовано застосовувати неопіоїдні аналгетики, а у разі їх недостатньої ефективності застосування метадону можливе лише при забезпеченні належного нагляду за пацієнтом.

Порушення дихання, пов'язані зі сном. Опіоїди можуть спричиняти порушення дихання, пов'язані зі сном, включаючи центральне апное уві сні, та гіпоксемію під час сну. Ризик розвитку центрального апное уві сні є дозозалежним. Слід розглянути необхідність зниження загальної дози опіоїдів для пацієнтів з центральною формою апное уві сні.

Гіпотензивний ефект. Застосування метадону може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії в осіб, у яких порушена здатність до підтримки артеріального тиску через зниження об'єму крові, або при одночасному застосуванні фенотіазинів або деяких анестетиків.

Застосування в амбулаторних умовах. Застосування метадону може порушувати розумову і фізичну здатність працювати з джерелами підвищеної небезпеки (керування автомобілем, робота з устаткуванням). Метадон, як і інші опіоїди, може спричиняти ортостатичну гіпотензію в амбулаторних пацієнтів.

Застосування при гострому болю. У разі фізичної травми, при післяопераційних болях або в інших випадках гострого болю у пацієнтів, які отримують замісну терапію метадоном, підтримувальні дози метадону, що застосовуються, не будуть забезпечувати ефективну аналгезію. У таких випадках необхідно призначити аналгетики, включаючи й опіоїди, показані для зняття аналогічного больового синдрому в інших пацієнтів. Оскільки метадон індукує толерантність до опіоїдів, можуть бути потрібні більш високі дози цих лікарських засобів.

Ризик рецидиву у наркозалежних, які одержують підтримувальну терапію метадоном. Раптове припинення застосування опіоїдів може призвести до розвитку синдрому відміни. При цьому виникає ризик повернення до нелегального прийому наркотиків пацієнтом, що слід мати на увазі при оцінці співвідношення ризик/користь у разі призначення підтримувальної метадонової терапії.

Розлади, пов'язані із вживанням опіоїдів (зловживання та залежність). Метадон є опіоїдним аналгетиком із сильним адиктивним потенціалом. Через тривалий період напіввиведення метадон може кумулювати у тканинах організму. Разова доза, що полегшує симптоми, при повторюваному прийомі щодня може призвести до кумуляції із можливим летальним наслідком. Як і у випадку з іншими опіоїдами, при повторюваному прийомі метадону може розвинутися толерантність, фізична та/або психологічна залежність. Повторюваний прийом лікарського засобу Метафін® ІС для зняття болю може призвести до розладів, пов'язаних із вживанням опіоїдів (РВО). Підвищення дози опіоїдів та збільшення тривалості їх застосування може збільшити ризик розвитку РВО. Перед початком та під час лікування препаратом Метафін® ІС слід обговорити з пацієнтом цілі лікування та схему припинення лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), також слід проінформувати пацієнта про ризики та ознаки РВО. Пацієнтам слід порекомендувати звернутися до лікаря у разі появи таких ознак. Зловживання або навмисне неправильне застосування лікарського засобу Метафін® ІС може призвести до передозування та/або летального наслідку. Ризик розвитку РВО підвищений у пацієнтів із наявністю в особистому або сімейному анамнезі (батьків або братів і сестер) розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (включаючи розлади, пов'язані із вживанням алкоголю), у пацієнтів, які вживають тютюнові вироби, та у пацієнтів з іншими психічними розладами в анамнезі (наприклад, велика депресія, тривожні стани та розлади особистості). Пацієнти повинні перебувати під належним наглядом для виявлення ознак наркозалежної поведінки (наприклад, передчасне звернення пацієнта до лікаря щодо отримання повторного рецепту). Це включає перегляд супутнього лікування опіоїдами та психоактивними лікарськими засобами (наприклад, бензодіазепінами). Пацієнтів з ознаками та симптомами РВО слід направити на консультацію до нарколога.

Толерантність виявляється у тому, що для підтримки певного ефекту, наприклад аналгетичного, потрібні зростаючі дози опіоїдів. Фізична залежність проявляється у вигляді синдрому відміни після раптового припинення застосування опіоїдів або при застосуванні їх антагоністів. І толерантність, і фізична залежність можливі при тривалій терапії опіоїдними лікарськими засобами.

При раптовому припиненні терапії метадоном у фізично залежних пацієнтів може розвинутися абстинентний синдром. Синдром відміни характеризується такими ознаками: занепокоєння, підвищене сльозовиділення, ринорея, підвищена пітливість, відчуття холоду, позіхання, міалгія, мідріаз. Можуть розвинутися й інші симптоми: дратівливість, безсоння, біль у спині, біль у суглобах, слабкість, анорексія, нудота, блювання, шлункові коліки, діарея, підвищення артеріального тиску, підвищення частоти серцевих скорочень, частоти дихання. Таким чином, при тривалому застосуванні метадону раптове припинення його прийому не рекомендується.

Особливості застосування пацієнтам окремих категорій. Метадон слід призначати насамперед тим пацієнтам, у яких користь від опіоїдної аналгезії перевищує відомі ризики, пов'язані з його застосуванням (порушення серцевої провідності, пригнічення дихання, зміна психічного статусу, постуральна гіпотензія).

Метадон слід призначати з обережністю і в низькій початковій дозі ослабленим пацієнтам, пацієнтам літнього віку, пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки або нирок, гіпотиреозом, гіперплазією передміхурової залози, стриктурою уретри, надниркovозалозною недостатністю. Існує підвищений ризик розвитку ендокринопатії, включаючи гіпоадреналізм та гіпогонадизм, особливо при тривалому застосуванні метадону. З обережністю метадон слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією, запальними або обструктивними захворюваннями кишечнику (див. розділ «Протипоказання»), міастенією гравіс, пацієнтам у шоковому стані. З особливою обережністю метадон слід застосовувати пацієнтам із судомним синдромом.

Пацієнтам із супутніми захворюваннями повторювані дози метадону слід застосовувати з особливою обережністю. Необхідно також мати на увазі, що застосування метадону може

призвести до пригнічення дихання.
Застосування пацієнтам літнього віку. Як правило, необхідно ретельно підбирати дозу метадону, починаючи з порівняно низьких доз із урахуванням того, що в багатьох осіб літнього віку наявні ті або інші порушення роботи печінки, нирок та серцево-судинної системи. Пацієнтам літнього віку застосовувати повторювані дози метадону слід з особливою обережністю.
Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю. Метадон слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Дані про безпеку застосування метадону пацієнтам із нирковою недостатністю відсутні.
Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки. Метадон слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції печінки. Даних щодо застосування метадону у цій групі пацієнтів недостатньо. Проте слід мати на увазі, що метадон метаболізується у печінці, тому при порушеннях функції печінки з'являється ризик кумуляції метадону у тканинах.
Метадон слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, оскільки метадон може прискорювати виникнення портосистемної енцефалопатії у цих пацієнтів.
Метадон, як і інші опіоїди, може спричинити виражений запор, який є особливо небезпечним для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, тому під час терапії метадоном слід застосовувати заходи для попередження розвитку запорів у цих пацієнтів.
Застосування пацієнтам із недостатністю надниркових залоз. Опіоїдні аналгетики можуть викликати недостатність надниркових залоз, яка має оборотний характер, що вимагає контролю за станом пацієнта та проведення замісної терапії глюкокортикоїдами. Симптомами недостатності надниркових залоз можуть бути, зокрема, нудота, блювання, втрата апетиту, підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення або низький артеріальний тиск.
Зниження рівнів статевих гормонів та підвищення рівня пролактину. Тривале застосування опіоїдних аналгетиків може бути пов'язано зі зниженням рівнів статевих гормонів та підвищенням рівня пролактину. Симптоми включають зниження лібідо, імпотенцію або аменорею.
Вплив на серцеву провідність. Метадон є інгібітором калієвих каналів серця і подовжує QT-інтервал. Повідомляли про випадки подовження QT-інтервалу та torsades de pointes під час лікування метадоном, особливо у високих дозах (> 100 мг/добу). При застосуванні метадону відзначали випадки серйозної аритмії (тріпотіння і мерехтіння шлуночків). Найчастіше ці випадки реєстрували при застосуванні високих доз метадону (> 200 мг/добу). У більшості випадків такі ускладнення наставали при повторюваному застосуванні високих добових доз метадону для зняття болю, хоча відомі випадки, коли ускладнення розвивалися при застосуванні підтримувальної терапії залежним від опіоїдів особам.
Метадон слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які мають ризик пролонгації QT-інтервалу, а саме пацієнтам із порушеннями серцевої провідності в анамнезі, прогресуючою хворобою серця, ішемічною хворобою серця, захворюваннями печінки, порушеннями електролітного обміну (гіпокаліємія, гіпомагніємія), у разі наявності миттєвої серцевої смерті у сімейному анамнезі, при одночасному застосуванні лікарських засобів, які подовжують QT-інтервал, із препаратами, які можуть спричинити порушення електролітного обміну, інгібіторами цитохрому P450 CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування метадону пацієнтам із порушеннями провідності в анамнезі або з ризиком порушення ритму можливе лише при ретельному моніторингу стану таких пацієнтів. У пацієнтів із факторами ризику подовження QT-інтервалу слід провести електрокардіографічне обстеження до початку лікування метадоном з подальшим контролем показників ЕКГ на етапі стабілізації дози метадону. У пацієнтів без наявних факторів ризику подовження

QT-інтервалу слід провести ЕКГ-моніторинг до того, як збільшити дозу метадону вище 100 мг/добу, та через 1 тиждень після підвищення дози.
У деяких випадках подовження QT-інтервалу при застосуванні метадону реєстрували і в пацієнтів, у яких в анамнезі порушень функції серця не відзначено, особливо при застосуванні високих доз метадону. При пролонгації QT-інтервалу під час застосування метадону необхідно спробувати усунути відомі фактори ризику, зокрема звернути увагу на супутні лікарські засоби, які можуть впливати на серцеву діяльність, на лікарські засоби, які можуть змінити електролітний баланс, а також на препарати, які можуть інгібувати метаболізм метадону.
При призначенні метадону для зняття болю необхідно враховувати ризик подовження QT-інтервалу і порушення серцевого ритму. Такий ризик необхідно порівняти з можливими перевагами лікування больового синдрому, а також слід розглянути наявність альтернативних засобів терапії. Застосування метадону з метою аналгезії при гострих або хронічних болях слід розпочинати тільки тоді, коли потенційний сприятливий аналгетичний або паліативний ефект перевищує ризик небезпечних для життя ускладнень, можливих при застосуванні високих доз метадону.
При застосуванні метадону необхідний індивідуальний підхід до зіставлення можливої користі від лікування і потенційного ризику з урахуванням як анамнезу, так і даних клінічного обстеження пацієнта. При виявленні факторів ризику необхідний ретельний моніторинг статусу серцево-судинної системи, включаючи контроль тривалості QT-інтервалу і виникнення аритмій.
Гіпоглікемія. Повідомляли про випадки гіпоглікемії, які спостерігалися при передозуванні метадону або підвищенні його дози. Слід регулярно контролювати рівень цукру в крові під час підвищення дози метадону (див. розділи «Передозування», «Побічні реакції»).
Метадон слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що пригнічують ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Через вміст лактози лікарський засіб не слід приймати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Метадон проникає у слину, грудне молоко, амніотичну рідину і плазму пуповинної крові.
Вагітність
Дані, які доводять безпеку застосування метадону жінкам у період вагітності, відсутні. Перш ніж призначити метадон жінкам у період вагітності, необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик через підвищений ризик мертвонародження та можливий розвиток небажаних явищ у новонародженого, включаючи пригнічення дихання, низьку масу тіла при народженні, неонатальний абстинентний синдром. Проте відомо, що застосування метадону не спричиняє вроджених вад розвитку у дітей, матері яких застосовували метадон у період вагітності.
У вагітних жінок значно нижчі концентрації метадону у плазмі крові і підвищений кліренс метадону порівняно зі станом після пологів, тому застосування метадону у період вагітності може призвести до синдрому відміни у деяких пацієнток. У разі появи симптомів синдрому відміни може бути потрібне підвищення дози або скорочення часу між прийомами доз, або поділ дози на кілька прийомів.
При призначенні метадону вагітну жінку необхідно проінформувати про можливі наслідки застосування метадону як для неї самої, так і для дитини. Застосування метадону вагітним слід проводити під ретельним медичним наглядом.
Повідомляли про розвиток порушень з боку органів зору, зокрема зниження гостроти зору, косоокість та ністагм, у новонароджених, які піддавалися впливу метадону внутрішньоутробно. Прямого причинно-наслідкового зв’язку між застосуванням метадону

та появою розладів з боку органів зору не встановлено, оскільки такі фактори як прийом інших лікарських засобів під час вагітності (бензодіазепінів та ін.), вживання алкоголю та застосування препаратів для лікування неонатального абстинентного синдрому (у т. ч. фенобарбіталу), можуть чинити вплив на розвиток даних побічних реакцій.
Немовлята, матері яких застосовували опіоїди за 4 тижні до пологів, потенційно можуть бути залежними від опіоїдів. Через це необхідно уважно спостерігати за такими дітьми як мінімум 2 тижні для виявлення можливих симптомів синдрому відміни (дратівливість, судоми, відсутність апетиту, діарея, пронизливий плач).
Пологи і народження
Як і у разі застосування інших опіоїдів, прийом метадону незадовго до пологів може призвести до пригнічення дихання немовляти, особливо при застосуванні високих доз, тому Метафін® ІС не рекомендується для аналгезії в акушерстві. При застосуванні метадону під час пологів існує ризик розвитку гастростазу та аспіраційної пневмонії у матері та дистрес-синдрому у плода. Застосування метадону під час пологів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Наркотичні лікарські засоби зі змішаними властивостями агоністів і антагоністів не слід застосовувати для знеболювання при пологах пацієнткам, які тривалий час застосовували метадон, оскільки застосування цих лікарських засобів може спровокувати гострий синдром відміни.
Годування груддю
Метадон у низьких концентраціях проникає у грудне молоко. Рішення про рекомендацію грудного вигодовування слід приймати з огляду на оцінку клінічного спеціаліста та з урахуванням того, чи отримує жінка підтримуючі дози метадону та чи продовжує вживання заборонених речовин. Якщо грудне вигодовування рекомендовано, застосовувана доза метадону повинна бути якомога нижчою. Лікарю слід проінформувати жінку, яка годує груддю, про необхідність спостерігати за немовлям на предмет седації та утрудненого дихання та негайного звернення за медичною допомогою у разі розвитку цих станів. Метадон проникає у грудне молоко у концентрації, якої недостатньо для повного пригнічення симптомів абстиненції у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, але метадон у цій концентрації може знизити тяжкість неонатального абстинентного синдрому. Якщо необхідно припинити грудне вигодовування, відлучати немовля від годування груддю слід поступово, оскільки різке відлучення може посилити симптоми абстиненції у дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Метадон може чинити виражений вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, оскільки може викликати появу сонливості та знижувати концентрацію уваги.

Спосіб застосування та дози.
Пацієнти, які приймають метадон, повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря і одержувати належну психологічну і соціальну підтримку.
Детоксикація
Детоксикацію із застосуванням метадону слід проводити з поступовим зменшенням дози не більше 180 днів.
При застосуванні метадону з метою купірування виражених ознак синдрому відміни рекомендовані схеми прийому можуть варіювати залежно від клінічного стану пацієнта. Для послаблення симптомів відміни достатньою буде разова доза від 20 до 30 мг метадону. Початкова доза не має перевищувати 30 мг. Якщо у той же день необхідно провести корекцію дози, пацієнтові слід зачекати 2−4 години до наступного підвищення, коли буде досягнутий піковий рівень. Якщо симптоми відміни не купіруються або з’явилися знову,

можна прийняти додатково від 5 до 10 мг метадону.
Загальна добова доза метадону у перший день лікування, зазвичай, не перевищує 40 мг. Корекцію дози у перший тиждень лікування слід проводити з огляду на результати контролю симптомів відміни на піку активності засобу (тобто на 2−4 годину після застосування).
Для дорослих доза 40 мг на добу (за 1 прийом або розділена на кілька прийомів), як правило, є адекватною стабілізуючою дозою. Стабілізація може тривати 2−3 дні, після чого дозу метадону слід поступово знижувати. На скільки зменшити дозу метадону, вирішує лікар індивідуально для кожного пацієнта. Залежно від реакції пацієнта дозу слід знижувати з інтервалом в один або два дні. У будь-якому випадку доза завжди має бути достатньою для того, щоб симптоми відміни не перевищували прийнятного рівня. У госпіталізованих пацієнтів зниження дози на 20 % на добу добре переноситься і спричиняє незначний дискомфорт. Пацієнтам, які лікуються амбулаторно, дозу можна знижувати повільніше.
Якщо метадон застосовувати для лікування залежності від героїну більше 180 днів, таке лікування є підтримувальною терапією, незважаючи на те, що кінцевою метою лікування є повне виліковування від наркотичної залежності.
Зміна виду терапії
При переведенні пацієнта з левометадону на метадону гідрохлорид розрахунок дози проводиться з урахуванням співвідношення 1 : 2 (левометадон : метадону гідрохлорид), тобто 5 мг левометадону за ефективністю відповідають 10 мг метадону гідрохлориду. У деяких випадках така заміна може потребувати додаткового коригування дози останнього.
Підтримувальна терапія
Підтримувальна терапія спрямована на зняття пригнічення дихання або інших ефектів гострої інтоксикації. Початкову дозу слід підбирати індивідуально залежно від ступеня толерантності пацієнта до опіатів.
При проведенні підтримувального лікування метадон слід титрувати до дози, при якій опіоїдні симптоми не проявляються протягом 24 годин, знижується потреба у наркотику, блокуються або послаблюються ейфоричні ефекти опіоїдів за умови самовведення, а також коли пацієнт нечутливий до седативної дії метадону.
Якщо дорослий пацієнт застосовував значні дози героїну аж до дня потрапляння у лікувальний заклад, початкова доза може становити 20 мг та через 4 або 8 годин ще 20 мг або 40 мг метадону одноразово. Якщо ж до початку лікування ступінь толерантності до опіатів невеликий, початкова доза може бути наполовину менша. При виникненні будь-яких сумнівів початкову дозу краще зменшити. Пацієнт має знаходитися під спостереженням, і з появою симптомів абстиненції пацієнту можна застосувати ще 10 мг лікарського засобу. Згодом дозу слід підбирати індивідуально у межах до 80 мг/добу з урахуванням переносимості та потреби. У більшості випадків для дорослих достатньою є доза нижче 80 мг/добу.
Максимальна добова доза для дорослих становить 120 мг/добу.
Для вагітних жінок з опіатною залежністю підтримувальні дози мають бути щонайнижчими, вони запобігають розвитку синдрому відміни (зазвичай нижче 80 мг/добу). На пізніших термінах може знадобитися підвищення дози на 10−20 мг або дозу слід поділяти на 2 прийоми.
Відміна терапії після періоду підтримувального лікування
Відміну замісної терапії слід проводити повільно, з поступовим зменшенням добової дози протягом кількох тижнів або місяців. Існують суттєві відмінності у схемах зменшення дози метадону для пацієнтів, які обрали відміну терапії метадоном під медичним наглядом. Загалом підтверджено, що знижувати дозу слід менше ніж на 10 % від встановленої підтримувальної дози, і знижувати дозу потрібно через 10−14 днів. Пацієнта необхідно проінформувати про високий ризик проявів наркозалежності після припинення

підтримувального лікування метадоном.
Больовий синдром
Дозу лікарського засобу необхідно ретельно підбирати залежно від вираженості больових відчуттів та реакції пацієнта на препарат. Розпочинати лікування і титрування дози метадону найбезпечніше з малої початкової дози з поступовою корекцією дози.
Зазвичай, для зняття сильного болю метадон не слід застосовувати пацієнтам, які не приймали інших опіоїдних лікарських засобів.
Зазвичай дорослим слід призначати лікарський засіб перорально у дозі 2,5−10 мг через кожні 4 години протягом перших 3−5 днів. Дозу слід повільно титрувати до досягнення відповідного ефекту, далі слід застосовувати фіксовану дозу лікарського засобу кожні 8−12 годин залежно від стану пацієнта та його відповіді на лікування.
Пацієнтам літнього віку лікарський засіб слід застосовувати 1 раз на добу.
Для застосування дози 2,5 мг слід призначати метадону гідрохлорид у лікарській формі з відповідним дозуванням.

Спосіб застосування
Таблетки слід приймати, запиваючи достатньою кількістю рідини (1 склянка води).
Слід повідомити пацієнта, що пероральний прийом лікарського засобу є єдиним ефективним та безпечним способом його застосування.
Цілі лікування та його припинення
Лікування больового синдрому
Перед початком лікування препаратом Метафін® ІС слід узгодити з пацієнтом стратегію лікування, включаючи тривалість і цілі лікування, відповідно до протоколу лікування болю. Під час терапії лікарю слід з високою частотою контролювати стан пацієнта для оцінки необхідності продовження лікування, коригування дози, за необхідності, та прийняття рішення щодо припинення лікування. У разі припинення лікування метадоном може бути доцільним поступове зниження дози для запобігання виникнення симптомів відміни (див. розділ «Особливості застосування»). При відсутності адекватного контролю болю слід враховувати можливість розвитку толерантності та прогресування основного захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).
Лікування опіоїдної залежності
Тривалість терапії залежить від успішності замісної терапії та суб'єктивного самопочуття пацієнта з урахуванням загальних принципів замісної терапії. Метою терапії є відмова пацієнта від застосування наркотиків. Тривалість терапії може коливатися від короткочасного курсу (наприклад, як заміна наркотичних речовин на період перебування залежної від наркотиків особи у стаціонарі) до довгострокової терапії.

Діти.
Безпеку та ефективність застосування метадону дітям не досліджували.

Передозування.
Симптоми. При значному передозуванні метадону розвивається пригнічення дихання (зниження частоти дихання та/або зменшення дихального об'єму, дихання Чейна−Стокса, ціаноз), виражена сомноленція, яка прогресує до ступора або коми, максимальне звуження зіниць, м'язова слабкість, шкіра стає холодною і липкою, іноді розвивається брадикардія та артеріальна гіпотензія. При тяжкому передозуванні, особливо спричиненому внутрішньовенним введенням метадону, може виникнути апное, судинна недостатність, зупинка серця та смерть. Повідомляли про випадки гіпоглікемії. При передозуванні метадоном спостерігали токсичну лейкоенцефалопатію.
Лікування. Необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів та допоміжну або штучну вентиляцію легенів. Якщо лікар упевнений, що пригнічення дихання справді є наслідком тільки передозування метадону, застосування стимуляторів дихання не показано.
У разі передозування особам, які не мають толерантності до метадону, можна

застосовувати ефективні антагоністи для протидії потенційно летальному пригніченню дихального центру. Слід мати на увазі, що метадон є опіоїдом тривалої дії (36−48 годин), тоді як антагоністи метадону діють лише протягом 1−3 годин. Таким чином, потрібний ретельний нагляд за пацієнтом. У разі необхідності введення антагоністів слід повторити. При ознаках інтоксикації можна застосовувати внутрішньовенні ін'єкції налоксону або налмефену. Оскільки час напіввиведення налоксону в організмі менший, ніж у метадона, може знадобитися кілька ін'єкцій налоксону, поки стан пацієнта не стабілізується. Можна застосовувати також внутрішньовенні інфузії налоксону. Введення налорфіну (0,1 мг/кг, в/в) або леваллорфану (0,02 мг/кг, в/в) слід розпочинати якнайшвидше та, якщо необхідно, повторювати кожні 15 хвилин. Не слід застосовувати антагоністи опіоїдів у разі відсутності клінічно значущого пригнічення дихання і серцево-судинної діяльності. У разі наявності фізичної залежності від опіоїдів застосування опіоїдних антагоністів може спричинити розвиток гострого синдрому відміни. Вираженість синдрому залежить від ступеня фізичної залежності і дози застосовуваного антагоніста. У разі вираженого пригнічення дихання у фізично залежних пацієнтів застосування таких антагоністів необхідно проводити вкрай обережно, причому при титруванні слід застосовувати дози антагоніста менші, ніж зазвичай (10−20 % від рекомендованої дози).
Кисень, інфузійне введення розчинів, вазопресорні препарати та інші підтримувальні заходи можна застосовувати за показаннями.
Увага. Застосування опіоїдних антагоністів у звичайних дозах особам із фізичною залежністю від опіоїдів може спровокувати гострий синдром відміни. Слід уникати застосування опіоїдних антагоністів фізично залежним особам, якщо це можливо, але якщо застосування опіоїдного антагоніста є необхідним для лікування гострої респіраторної депресії, його слід вводити з особливою обережністю.

Побічні реакції.
Відміна героїну.
На початку замісної терапії часто спостерігаються симптоми синдрому відміни: підвищене сльозовиділення, ринорея, чхання, позіхання, надмірна пітливість, гарячка, «гусяча» шкіра, зміна ознобу на припливи, занепокоєння, дратівливість, почуття тривоги, запаморочення, нудота, блювання, шлункові коліки, кишкові спазми, діарея, тахікардія, розширення зіниць, тремор, мимовільні посмикування м'язів, спонтанні судомні нав'язливі рухи, фізичний біль, втрата маси тіла, анорексія, депресія.
Частота та ступінь тяжкості побічних явищ поступово зменшуються протягом кількох тижнів.
Початкова доза.
Необхідно приділити особливу увагу індивідуальному підбору початкової дози. Занадто високі дози у початковому періоді можуть спричинити побічні явища.
Найбільш небезпечними побічними реакціями при застосуванні метадону є пригнічення дихання та артеріальна гіпотензія. При застосуванні метадону можливі зупинка серця, апное, шок. Зареєстровано летальні наслідки.
Найчастіше спостерігаються такі побічні реакції як запаморочення, седативний ефект, нудота, блювання, посилене потовиділення. У таких випадках можна зменшити дозу метадону.
Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки.
При тривалій підтримувальній метадоновій терапії відзначається поступове ослаблення побічних явищ протягом кількох тижнів, хоча при цьому залишаються такі побічні явища як підвищене потовиділення та запор.
Інші побічні реакції, що зареєстровано на тлі застосування метадону.
З боку психіки: галюцинації, ейфорія, дисфорія, стан пригнічення, ажитація, залежність, дезорієнтація, сплутаність свідомості, зниження лібідо; частота невідома – залежність.
З боку нервової системи: головний біль, безсоння, сонливість, підвищена втомлюваність,

седація, синкопе, судомні напади.
З боку органів зору: порушення зору (дизопія), зниження гостроти зору, міоз, синдром сухого ока, ністагм, косоокість.
З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.
З боку серцево-судинної системи: аритмія, брадикардія, екстрасистолія, бігемінія, тахікардія, тріпотіння та мерехтіння/фібриляція шлуночків, інверсія зубця Т, кардіоміопатія, серцева недостатність, артеріальна гіпотензія (зокрема ортостатична гіпотензія), флебіт, порушення кровообігу, синкопе, набряки, гіперемія шкіри обличчя, сильне серцебиття, пальпітація, шок, зупинка серця. Повідомляли про випадки подовження QT-інтервалу та torsades de pointes під час лікування метадоном, особливо у високих дозах.
З боку системи крові та лімфатичної системи: кровотеча, еозинофілія. Повідомляли про оборотну тромбоцитопенію у пацієнтів з опіоїдною залежністю, які хворіють на хронічний гепатит.
З боку дихальної системи: набряк легень, погіршення перебігу бронхіальної астми, сухість слизової оболонки носа, пригнічення дихання (особливо при застосуванні високих доз), зупинка дихання; частота невідома – центральне апное уві сні.
З боку шлунково-кишкового тракту: блювання, нудота, запор, сухість у роті, глосит, біль у животі.
З боку гепатобіліарної системи: дискінезія жовчовивідних шляхів.
Порушення метаболізму та харчової поведінки: затримка рідини в організмі, зниження апетиту, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпоглікемія (частота невідома).
З боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину при тривалому застосуванні, гіпоадреналізм, гіпогонадизм.
З боку сечостатевої системи: затримка та порушення сечовиділення, антидіуретичний ефект, аменорея, дисменорея, зниження потенції, галакторея.
З боку шкіри та підшкірної клітковини: транзієнтні висипи, кропив'янка, інші шкірні висипи, рідко – уртикарно-геморагічні висипи; свербіж, підвищена пітливість, гіперемія шкіри, припливи.
Загальні порушення: слабкість, астенія, набряк (у т. ч. набряк нижніх кінцівок), гіпотермія, розвиток толерантності.
Інструментальні дослідження: зменшення або збільшення маси тіла.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері; по 1 або 5 блістерів у пачці (для таблеток дозуванням 5 мг та 10 мг).
По 10 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери у пачці (для таблеток дозуванням 25 мг).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

Дата останнього перегляду.
29.04.2024 (затверджено Наказом МОЗ України від 29.04.2024 № 732).