

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metadon Alkaloid 1 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml oralne otopine sadrži 1 mg metadonklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sorbitol (E420): 21,0 mg u 1 ml.

Natrijev benzoat (E211): 3,0 mg u 1 ml.

Boja Sunset yellow FCF (E110): 0,009 mg u 1 ml.

Svaki ml oralne otopine sadrži 0,478 mg (0,021 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra zelena otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Supstitucijska terapija u liječenju ovisnosti o opioidima u odraslih zajedno s odgovarajućom zdravstvenom, socijalnom i psihosocijalnom skrbi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za primjenu kroz usta.

Ovaj se lijek uvijek mora uzimati peroralno, s hranom ili bez nje.

Ovaj se lijek ne smije injicirati.

Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama bolesnika. Lokalne kliničke smjernice za doziranje mogu se razlikovati od ovdje navedenih i treba ih se pridržavati.

Supstitucijsku terapiju metadonom treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika ovisnih o opijatima/opioidima, najbolje u centrima specijaliziranim za liječenje ovisnosti o opijatima/opioidima.

Dozu primjenjuje isključivo liječnik ili osoba koju je liječnik za to ovlastio. Količinu koju treba uzeti nikada ne odmjerava bolesnik. Odgovarajuća doza daje se bolesniku za neposrednu primjenu i primjenjuje prema uputama liječnika.

Doza se temelji na pojavi simptoma ustezanja i mora se prilagoditi za svakog pojedinog bolesnika u skladu s njegovom situacijom i ovisno o tome kako se osjeća. Općenito je, nakon prilagodbe doze, cilj primjenjivati najnižu moguću dozu održavanja.

Odrasli

Početna doza obično bude između 10 i 30 mg. Prva doza koja se daje bolesniku koji nije nedavno koristio opioide ne smije biti veća od 10 - 20 mg. U slučajevima visoke tolerancije na opioide normalna početna doza će biti između 25 i 40 mg.

Bolesnika treba nadzirati 3 - 4 sata nakon uzimanja prve doze. Ako bolesnik pokazuje znakove predoziranja, nastavite ga kontrolirati svakih 15 minuta. Ako bolesnik padne u komu, primijenite nalokson u produljenoj infuziji.

Pri postizanju doze održavanja preporučuje se da se doza povećava za najviše 10 mg odjednom. Povećanja doze ne smiju biti veća od 20 mg tjedno. Većini pojedinaca na terapiji održavanja će biti potrebno 60 - 120 mg na dan za djelotvorno i sigurno liječenje, međutim nekima će možda biti potrebna veća doza. Dozu treba odrediti na temelju kliničke procjene.

Liječnici trebaju biti svjesni smjernica, regulative i preporuka za liječenje bolesnika ovisnih o opioidima (uključujući integrativne psihosocijalne tretmane i strategije promjena ponašanja) te ih se pridržavati za optimalne rezultate.

Doziranje i trajanje liječenja trebaju biti prilagođeni pojedinom bolesniku na temelju pažljive procjene subjektivnih i objektivnih podataka o bolesniku, imajući u vidu klinički status, uključujući i funkciju jetre ili bubrega u bolesnika.

Metadon se obično primjenjuje jednom dnevno. Ako se primjenjuje češće, postoji rizik od akumulacije i predoziranja. Najveća preporučena doza, koja se rijetko mora koristiti, je 150 mg/dan (ako nacionalne smjernice ne preporučuju drugačije). Razlog za ovo ograničenje je povećana učestalost produljenja QT-intervalu, *torsades de pointes* i slučajeva srčanog zastoja uz primjenu viših doza (vidjeti dio 4.4)

Ako se bolesnik liječi kombiniranim agonistom/antagonistom (npr. buprenorfinom), njegovu dozu treba postepeno smanjiti kada se uvodi liječenje metadonom. Ako se liječenje metadonom prekida i planira se prelazak na liječenje sublingvalnim buprenorfinom (osobito u kombinaciji s naloksonom), dozu metadona treba smanjiti na 30 mg/dan kako bi se izbjegli simptomi ustezanja uzrokovani buprenorfinom/naloksonom.

Prekid liječenja

Prekid liječenja uvijek se mora provoditi vrlo postupno, u tjednim koracima po 5 - 10 mg tijekom nekoliko tjedana do mjeseci. Tijekom tog razdoblja postupnog smanjivanja doze potrebno je obratiti pozornost na ponovnu pojavu simptoma ustezanja koji bi zahtijevali povratak na prethodnu dozu te na ponovnu pojavu ovisničkih ponašanja.

Starije osobe

U starijih bolesnika preporučuje se smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4). Kao i drugi opioidi, metadon može uzrokovati konfuziju u ovoj dobnoj skupini te se stoga savjetuje pažljivo praćenje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Pri primjeni lijeka Metadon Alkaloid 1 mg/ml u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potreban je oprez. Ako je brzina glomerularne filtracije (GFR) 10 - 50 ml/min, interval doziranja treba produljiti na najmanje 32 sata, a ako je GFR manja od 10 ml/min na najmanje 36 sati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Potrebna je posebna pozornost kada se Metadon Alkaloid 1 mg/ml treba primijeniti u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre s obzirom da ti bolesnici metaboliziraju metadon sporije od bolesnika koji nemaju oštećenje funkcije jetre. U slučajevima kada to nije kontraindicirano, Metadon Alkaloid 1 mg/ml treba dati u dozi manjoj od uobičajene preporučene doze, a zatim ju prilagoditi prema odgovoru bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika mlađih od 18 godina. Stoga se primjena oralne otopine lijeka Metadon Alkaloid 1 mg/ml ne preporučuje u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Oralna otopina Metadon Alkaloid 1 mg/ml smije se primjenjivati samo peroralno i pod liječničkim nadzorom te se ne smije injicirati.

Bolesnik dobiva potrebnu dozu od liječnika ili osobe ovlaštene od strane liječnika i odmah ju uzima. Potrebnu količinu odmjerava isključivo liječnik ili osoba koju je liječnik za to ovlastio.

Lijek za primjenu kod kuće mora propisati liječnik.

Propisivanje primjene lijeka kod kuće nije prihvatljivo ako liječnik pretragama i nalazima ustanovi da bolesnik unosi tvari koje su opasne u kombinaciji sa supstitucijskom terapijom (uzimajući u obzir razvoj tolerancije), ako još nije postignuta stabilna doza održavanja ili ako bolesnik zloupotrebljava lijek.

Metadon Alkaloid 1 mg/ml oralna otopina sadrži sorbitol koji može utjecati na bioraspoloživost metadona u nekih osoba. U tih osoba prebacivanje s lijeka Metadon Alkaloid 1 mg/ml oralna otopina na drugi lijek koji sadrži metadon, a ne sadrži sorbitol, i obrnuto, može dovesti do klinički relevantnih promjena razina metadona u plazmi. Zbog toga je u slučaju potrebe za promjenom lijeka potreban oprez, osobito u bolesnika koji uzimaju visoke doze. Tijekom promjene lijeka preporučuje se nadzor.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Primjena tijekom napadaja astme;
- Depresija disanja, osobito u slučaju cijanoze i ekscesivne bronhalne sekrecije;
- Akutni alkoholizam;
- Ozljeda glave i povišen intrakranijalni tlak;
- Istodobna primjena s inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitori) ili unutar 2 tjedna od prekida liječenja s njima;
- Odsutnost ovisnosti o opioidnim tvarima;
- Produljenje QT-intervalu, uključujući kongenitalni sindrom dugog QT-intervalu;
- Kao i svi opioidni analgetici, ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer može dovesti do porto-sistemske encefalopatije u bolesnika s teško oštećenom jetrom.
- Ulcerozni kolitis, jer može izazvati toksičnu dilataciju ili spazam kolona;
- Spazam žučnih ili bubrežnih puteva.

Primjena tijekom poroda se ne preporučuje; produljeno djelovanje povećava rizik od depresije disanja u novorođenčeta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se smanjiti dozu u starijih bolesnika, bolesnika s bubrežnim poremećajima ili blagim do umjerenim poremećajima jetre te u bolesnika lošeg općeg stanja.

Poremećaj uzimanja opioida (zlouporaba i ovisnost)

Metadon opioidni analgetik i sam je izrazito adiktivan. Ima dugačak poluvijek te se stoga može akumulirati. Jednokratna doza koja olakšava simptome može, ako se uzima svaki dan, dovesti do akumulacije i moguće smrti.

Kao i uz druge opioide, pri ponavljanoj primjeni metadona mogu se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička ovisnost. Metadon može izazvati omamljenost i smanjiti razinu svijesti iako nakon ponavljane primjene može doći do tolerancije na ove učinke.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Metadon Alkaloid može rezultirati predoziranjem i/ili smrću.

Rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja ovisnosti o psihoaktivnim tvarima (uključujući poremećaj konzumacije alkohola), u pušača i u bolesnika s drugim poremećajima mentalnog zdravlja u osobnoj anamnezi (npr. velikim depresivnim poremećajem, anksioznošću i poremećajem ličnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi eventualne pojave znakova ovisničkog ponašanja (npr. prerano traženje novog recepta). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). U bolesnika sa znakovima i simptomima poremećaja uzimanja opioida potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za liječenje ovisnosti.

Apstinencija

Nagli prekid liječenja može dovesti do simptoma ustezanja koji su, iako slični onima uz morfín, manje intenzivni, ali dulje traju. Zbog toga prekid liječenja treba biti postupan.

Depresija disanja

Kao i druge opioide, metadon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s astmom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću ili plućnim srcem te u bolesnika s jako ograničenom respiratornom rezervom, prethodno postojećim oštećenjem funkcije disanja, hipoksijom ili hiperkapnijom. Čak i pri uobičajenim terapijskim dozama za opioide, u ovih bolesnika može doći do smanjenja respiratorne aktivnosti uz istovremen porast otpora u dišnim putevima, što konačno može dovesti do apneje. U bolesnika s predispozicijom za atopijske pojave, može doći do egzacerbacije prethodno postojeće astme, kožnih erupcija i promjena broja krvnih stanica (eozinofilije). Depresija disanja je glavni rizik povezan s liječenjem metadonom.

Simptomi i znakovi predoziranja i toksičnosti metadona zapravo su isti kao kod morfina, iako se smatra da metadon ima jači učinak depresije disanja, a manji sedativni učinak od odgovarajuće doze morfina. Toksične doze su izrazito varijabilne, a redovita primjena dovodi do tolerancije. Plućni edem česta je posljedica predoziranja, a učinak metadona na otpuštanje histamina povezan s dozom može biti odgovoran barem za dio slučajeva urtikarije i pruritusa povezanih s primjenom metadona.

Poremećaji disanja u spavanju

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja u spavanju uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i noćnu hipoksemiju. Uzimanje opioida povećava rizik od CAS-a ovisno o dozi. U bolesnika koji imaju kliničku sliku CAS-a razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Srčane aritmije

Tijekom liječenja metadonom prijavljeni su slučajevi produljenja QT-intervalu i *torsades de pointes*, osobito pri visokim dozama (> 100 mg/dan). Metadon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizikom za razvoj produljenja QT-intervalu, npr. u slučaju:

- poremećaja srčane provodljivosti u anamnezi;
- uznapredovale ili ishemijske bolesti srca;
- bolesti jetre;
- iznenadne smrti u obiteljskoj anamnezi;
- poremećaja elektrolita, npr. hipokalijemije, hipomagnezijemije;
- istodobnog liječenja tvarima koje mogu produljiti QT-interval;
- istodobnog liječenja tvarima koje mogu uzrokovati poremećaje elektrolita;
- istodobnog liječenja inhibitorima citokroma P450 CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s ovim poznatim rizičnim čimbenicima za produljenje QT-intervalu ili u slučaju istodobnog liječenja tvarima koje mogu produljiti QT-interval preporučuje se napraviti EKG prije početka liječenja metadonom te daljnja kontrola EKG-a po uspostavljanju stabilne doze.

U bolesnika bez poznatih čimbenika rizika za produljenje QT-intervalu preporučuje se napraviti EKG prije povećanja doze iznad 100 mg/dan te sedam dana nakon povećanja doze.

Ozljeda glave i povišen intrakranijalni tlak

Učinci metadona na depresiju disanja i njegov učinak povišenja tlaka cerebrospinalnog likvora mogu biti značajno pojačani u slučaju ozljede glave, drugih intrakranijskih lezija ili prethodno postojećeg povišenog intrakranijalnog tlaka. Nadalje, opiodi izazivaju nuspojave koje mogu zamaskirati klinički tijek u bolesnika s ozljedama glave. U takvih bolesnika metadon se mora primjenjivati uz oprez te samo ako se procijeni da je neophodno.

Metadon može uzrokovati porast intrakranijalnog tlaka osobito ako je već povišen.

Gastrointestinalni motilitet

Opiodi, uključujući metadon, mogu uzrokovati problematičnu konstipaciju koja je osobito opasna u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se mjere za izbjegavanje konstipacije moraju uvesti na vrijeme.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je zapažena kod predoziranja metadonom ili povećanja doze. Preporučuje se redovito praćenje razine šećera u krvi tijekom povećanja doze (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9)

Serotoninski sindrom

U bolesnika koji su uzimali opioide istodobno sa serotoninergičkim lijekovima (uključujući SSRI, SNRI i tricikličke antidepresive) prijavljen je serotoninski sindrom (uključujući promjene mentalnog statusa, kao što su agitacija, halucinacije ili koma; nestabilnost autonomnog živčanog sustava koja se očituje tahikardijom, nestabilnim krvnim tlakom ili hipertermijom i neuromuskularne poremećaje, kao što su hiperrefleksija, nekoordiniranost ili rigiditet). Do nastupa simptoma uglavnom dolazi unutar nekoliko sati do nekoliko dana od početka istodobne primjene, ali može doći i kasnije, osobito nakon povećanja doze. Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je prekinuti liječenje opiodom i/ili istodobno primjenjivanim serotoninergičkim lijekom. Ako je istodobno liječenje klinički opravdano, savjetuje se odgovarajuće praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Metadon je kontraindiciran u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminoooksidaze (IMAO) ili unutar 14 dana od prekida liječenja njima (vidjeti dio 4.3).

Adrenalna insuficijencija

Opiodi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Liječenje opiodima može izazvati akutnu supresiju lučenja ACTH (adrenokortikotropnog hormona), što može dovesti do smanjenja razine cirkulirajućeg kortizola te moguće hipokortizma.

Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak. Ako se sumnja na adrenalnu insuficijenciju, treba ju potvrditi dijagnostičkim pretragama što je prije moguće. Bolesnika treba liječiti fiziološkim nadomjesnim dozama kortikosteroida, a primjenu opioda treba prekinuti kako bi se adrenalna funkcija oporavila.

Smanjena razina spolnih hormona i povećana razina prolaktina

Dugotrajna primjena opioda može biti povezana sa smanjenim razinama spolnih hormona i povećanom razinom prolaktina. Simptomi uključuju nizak libido, impotenciju, amenoreju ili neplodnost.

Oštećenje funkcije jetre

U slučaju blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetre potreban je oprez jer bolesnici s takvim oštećenjem mogu imati rizik od povećane sistemske izloženosti metadonu nakon višekratnog doziranja. U slučajevima kada to nije kontraindicirano, lijek Metadon Alkaloid treba dati u dozi nižoj od uobičajene preporučene doze, a zatim ju prilagoditi prema odgovoru bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Uobičajena doza metadona može se nastaviti primjenjivati u bolesnika sa stabilnom kroničnom bolešću jetre. Kada postoji mogućnost oštećenja funkcije jetre nakon infekcije hepatitisom B ili C ili nakon dugotrajnog unosa alkohola, doza metadona mora se pažljivo pratiti. Potrebna je posebna pozornost u slučajevima kada se propisuju doze veće od 50 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez pri primjeni metadona u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ako je brzina glomerularne filtracije (GFR) 10 - 50 ml/min, interval doziranja treba produljiti na najmanje 32 sata, a ako je GFR manja od 10 ml/min na najmanje 36 sati.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad ima veći rizik od depresije disanja. Primjena metadona u djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka kliničkih dokaza o djelotvornosti i sigurnosti primjene.

U djece rođene od majki koje primaju metadon mogu se pojaviti simptomi ustezanja (apstinencijski sindrom) i/ili depresija disanja.

Apstinencijski sindrom se ne mora pojaviti u novorođenčeta tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda. Zbog toga, osim početne provjere prisutnosti depresije disanja, u novorođenčadi treba provoditi produljeno praćenje zbog znakova i simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.6).

Produljeno trajanje djelovanja metadona povećava rizik od depresije disanja u novorođenčeta (vidjeti dio 4.6).

Postoje prijave da su se u novorođenčadi koja je bila izložena metadonu tijekom trudnoće razvili poremećaji vida, osobito nistagmus. Uzročna povezanost sa samim metadonom nije još ustanovljena jer drugi čimbenici kao što su drugi lijekovi uzimani tijekom trudnoće (npr. benzodiazepini) te unos alkohola i drugih lijekova za liječenje neonatalnog apstinencijskog sindroma (npr. fenobarbital) mogu igrati ulogu u nastanku uočenih nuspojava.

Ostala upozorenja

Metadon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s:

- konvulzivnim poremećajima,
- hipopituitarizmom,
- hipotireozom,
- adrenokortikalnom insuficijencijom,
- hiperplazijom prostate,
- hipotenzijom,
- šokom,
- upalnim ili opstruktivnim bolestima crijeva,
- miastenijom gravis.

Krajnji oprez potreban je pri primjeni metadona u bolesnika s feokromocitomom jer su zabilježeni slučajevi pogoršanja hipertenzije povezani s diamorfinom.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju depresore središnjeg živčanog sustava (SŽS). Metadon treba primjenjivati uz oprez i u nižim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju druge opioidne analgetike, opće anestetike, fenotiazine, druge lijekove za smirenje, sedativne hipnotike, tricikličke antidepresive i druge depresore SŽS-a (uključujući alkohol) (vidjeti dio 4.5 "Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija").

Rizici pri istodobnoj primjeni sedativa, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istodobna primjena lijeka Metadon Alkaloid i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima, može za posljedicu imati sedaciju, depresiju disanja, komu i smrt. Zbog tih rizika istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike za koje druge metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju lijeka Metadon Alkaloid istodobno sa sedativnim lijekovima, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma depresije disanja i sedacije. S tim u vidu, izričito se preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika koji se liječe kombiniranim agonistom/antagonistom (npr. buprenorfinom), njegovu dozu treba postepeno smanjiti kada se uvodi liječenje metadonom. Ako se liječenje metadonom prekida i

planira se prelazak na liječenje sublingvalnim buprenorfinom (osobito u kombinaciji s naloksonom), dozu metadona treba smanjiti na 30 mg/dan kako bi se izbjegli simptomi ustezanja uzrokovani buprenorfinom/naloksonom.

Sok od grejpa

Sok od grejpa povećava bioraspoloživost metadona (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži sorbitol. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 3 mg natrijeva benzoata u svakom ml.

Ovaj lijek sadrži boju Sunset yellow.

Ona može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži 0,478 mg natrija u jednom ml. Pri uzimanju najveće dnevne doze metadona (150 mg) količina natrija odgovara 3,59 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Inhibitori P-glikoproteina

Metadon je supstrat P-glikoproteina te stoga svi lijekovi koji inhibiraju P-glikoprotein (npr. kinidin, verapamil, ciklosporin) mogu povećati serumsku koncentraciju metadona. Farmakodinamički učinak metadona može se povećati i zbog povećanog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru.

Induktori enzima CYP3A4

Metadon je supstrat CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). S indukcijom CYP3A4 klirens metadona će se ubrzati, a razine u plazmi sniziti. Induktori ovog enzima (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, deksametazon, *Hypericum perforatum* (gospina trava)) mogu inducirati metabolizam u jetri. Na primjer, nakon tri tjedna liječenja efavirenzom u dozi od 600 mg na dan, u bolesnika liječenih metadonom (35 - 100 mg na dan), prosječna maksimalna koncentracija metadona u plazmi snizila se za 48 %, a AUC metadona za 57 %. Posljedice indukcije enzima naglašenije su ako je induktor primijenjen nakon početka liječenja metadonom. Nakon takvih interakcija prijavljeni su simptomi ustezanja te stoga može biti potrebno povisiti dozu metadona. Ako se liječenje induktorom CYP3A4 prekine, dozu metadona treba smanjiti.

Istodobna primjena metadona s metamizolom, koji inducira metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentracije metadona u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje metamizol i metadon; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

Inhibitori enzima CYP3A4

Metadon je supstrat CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Inhibicija CYP3A4 uzrokovat će usporavanje klirensa metadona. Istodobna primjena inhibitora CYP3A4 (npr. kanabinoidi, klaritromicin, delavirdin, eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, sok od grejpa, cimetidin, itrakonazol, ketokonazol, fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon i telitromicin) može dovesti do povećane koncentracije metadona u plazmi. Pri istodobnoj uporabi s fluvoksaminom, opisano je povećanje omjera serumske razine i doze metadona za 40 - 100 %. Ako se ovi lijekovi propisuju bolesnicima na terapiji održavanja metadonom, važno je biti svjestan rizika od predoziranja.

Lijekovi koji utječu na kiselost urina

Metadon je slaba baza. Tvari koje zakiseljavaju urin (kao što su amonijev klorid i askorbatna kiselina) mogu ubrzati bubrežni klirens metadona. Bolesnicima koji se liječe metadonom savjetuje se da izbjegavaju proizvode koji sadrže amonijev klorid.

Kanabidiol: Istodobna primjena kanabidiola može dovesti do povećane koncentracije metadona u plazmi.

Istodobno liječenje HIV infekcije

Čini se da neki inhibitori proteaze (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir i ritonavir/sakvinavir) smanjuju razine metadona u serumu. Prilikom primjene ritonavira u monoterapiji, uočen je dvostruki AUC metadona. Razine zidovudina (nukleozidnog analoga) u plazmi rastu uz primjenu metadona i nakon peroralne i intravenske primjene zidovudina. Ovaj učinak izraženiji je nakon peroralne, nego nakon intravenske primjene zidovudina. Zapaženi učinci vjerojatno su uzrokovani inhibicijom glukuronidacije i posljedično tome usporenim klirensom zidovudina. Tijekom liječenja metadonom bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog znakova toksičnosti uzrokovanih zidovudinom, zbog kojih može biti potrebno smanjiti dozu zidovudina. Zbog interakcija između zidovudina i metadona (zidovudin je induktor CYP3A4) tijekom istodobne primjene mogu se razviti tipični simptomi ustezanja od opioida (glavobolja, mialgija, umor i razdražljivost).

Didanozin i stavudin

Metadon usporava apsorpciju i ubrzava metabolizam prvog prolaska stavudina i didanozina, što dovodi do smanjene bioraspodivnosti stavudina i didanozina.

Dezipramin

Metadon može udvostručiti serumsku razinu dezipramina.

Farmakodinamičke interakcije

Antagonisti opioida

Nalokson i naltrekson poništavaju učinke metadona te induciraju apstinencijski sindrom. Slično i buprenorfin može izazvati simptome ustezanja.

Depresori SŽS-a

Lijekovi sa sedativnim učinkom na središnji živčani sustav mogu dovesti do pojačane depresije disanja, hipotenzije, snažne sedacije ili kome. Zbog toga može biti neophodno smanjiti dozu jednog ili oba lijeka. Uz liječenje metadonom, budući da je metadon tvar koja se sporo eliminira, može doći do polaganog razvoja tolerancije te svako povećanje doze može nakon 1 - 2 tjedna uzrokovati simptome depresije disanja. Zbog toga se doze moraju prilagođavati oprezno i postupno povećavati uz pažljivo promatranje.

Pri istodobnoj primjeni anestetici, sedativni hipnotici (uključujući benzodiazepine, barbiturate, kloral hidrat i klometiazol), anksiolitici, fenotiazini, antipsihotici i triciklički antidepressivi mogu pojačati opće depresorne učinke metadona. (Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). Antipsihotici mogu pojačati sedativne i hipotenzivne učinke metadona.

Sedativi, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istodobna primjena opioida i sedativa, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima, povećava rizik od sedacije, depresije disanja, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene potrebno je ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Gabapentinoidi:

Istodobna primjena opioida i gabapentnoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Serotoninerški lijekovi

Serotoninski sindrom može se javiti kod istodobne primjene metadona s petidinom, inhibitorima monoaminooksidaze te lijekovima koji djeluju na serotonin kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome (vidjeti dio 4.4).

Usporavanje peristaltike

Istodobna primjena metadona i lijekova koji usporavaju peristaltiku (loperamid i difenoksilat) može uzrokovati tešku opstipaciju i pojačati depresorne učinke na SŽS. Opioidni analgetici u kombinaciji s antimuskarinskim lijekovima mogu dovesti do teške opstipacije ili paralitičkog ileusa, osobito prilikom dugotrajne primjene.

Produljenje QT-interval

Metadon se ne smije kombinirati s lijekovima koji mogu produljiti QT-interval, poput antiaritmika (sotalol, amiodaron i flekainid), antipsihotika (tioridazin, haloperidol, sertindol i fenotiazini), antidepresiva (paroksetin, sertralin) ili antibiotika (eritromicin, klaritromicin).

MAO inhibitori

Istodobna primjena MAO inhibitora može dovesti do pojačane inhibicije SŽS-a, ozbiljne hipotonije i/ili apneje. Metadon se ne smije primjenjivati istodobno s MAO inhibitorima niti dva tjedna nakon liječenja tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).

Analgetici

Ne može se očekivati da će u bolesnika na terapiji održavanja stabilnom dozom metadona koji dožive tjelesnu traumu, postoperacijsku bol ili akutnu bol nekih drugih uzroka sama stabilna doza metadona kojom se liječe biti dovoljna za analgeziju. Takvim bolesnicima potrebno je dati analgetike, uključujući opioide, koji bi bili indicirani u ostalih bolesnika koji trpe sličnu nociceptivnu stimulaciju. Kad su za zbrinjavanje akutne boli u bolesnika koji dobivaju metadon potrebni opiodi, zbog tolerancije na opioide izazvane metadonom, često će biti potrebne nešto veće i/ili češće doze nego što bi bile potrebne u drugih bolesnika bez razvijene tolerancije.

Interakcije s dijagnostičkim i laboratorijskim testovima

Pretrage za ispitivanje pražnjenja želuca

Opioidni analgetici mogu usporiti pražnjenje želuca te rezultate pretraga učiniti nevaljanima.

Slikovno prikazivanje jetre i žučnog sustava pomoću tehnećij Tc-99m dizofenina

Doprema tehnećij Tc-99m dizofenina u tanko crijevo može biti spriječena jer opioidni analgetici mogu uzrokovati stezanje Oddijevog sfinktera i povećanje tlaka u žučnom sustavu. Zbog toga dolazi do odgođenog prikaza, što nalikuje na opstrukciju zajedničkog žučnog voda.

Tlak cerebrospinalnog likvora

Tlak cerebrospinalnog likvora može biti povišen. Učinak nastaje sekundarno zbog zadržavanja ugljikovog dioksida izazvanog depresijom disanja.

Razine amilaza ili lipaza u plazmi

S obzirom da opioidni analgetici mogu uzrokovati kontrakcije Oddijevog sfinktera i povišen tlak u žučnom sustavu, razine amilaza ili lipaza u plazmi mogu biti povećane. Dijagnostička korist od određivanja ovih enzima unutar 24 sata od davanja lijeka može biti upitna.

Pretrage urina

Metadon može izmijeniti rezultate pretraga urina i uzrokovati pozitivan nalaz testova za doping-kontrolu.

Testovi na trudnoću

Metadon može utjecati na rezultate testova urina na trudnoću.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena metadona u trudnica radi liječenja ovisnosti o opioidima može uzrokovati nuspojave u fetusa i novorođenčeta. Teško je procijeniti utjecaj samog metadona na trudnoću i dojenčad majki liječenih metadonom s obzirom na druge otegotne čimbenike poput loše prenatalne skrbi, loše prehrane majke, pušenja te loših okolišnih i društvenih uvjeta. Većina ispitivanja povezuje metadon s niskom porođajnom težinom, no nije utvrđena uvjerljiva povezanost metadona i prirodnih malformacija. Poput drugih opioida, metadon prolazi kroz placentu tijekom trudnoće te će većina novorođenčadi majki na terapiji održavanja metadonom patiti od depresije disanja i sindroma ustezanja ako ih se ne bude liječilo. Zbog mogućih nuspojava u fetusa i novorođenčadi, koje uključuju depresiju disanja, nisku porođajnu težinu, sindrom ustezanja u novorođenčadi i povećanu stopu mrtvorodenčadi, potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije primjene u trudnica.

Ako se razviju simptomi ustezanja, može biti potrebno povećati dozu metadona. Tijekom trudnoće, a osobito u trećem tromjesečju, prijavljeni su ubrzan klirens i smanjena razina u plazmi. Naročito ne bi trebalo poticati odvikavanje i smanjenje doze u trećem tromjesečju jer postoje dokazi da čak i blago ustezanje u majke može biti povezano s fetalnom patnjom i rođenjem mrtvorodenčeta.

Primjena oralne otopine metadona ne preporučuje se neposredno prije i tijekom poroda, jer produljeno djelovanje metadona povećava rizik od depresije disanja u novorođenčeta (vidjeti dio 4.4).

Depresija disanja /simptomi ustezanja mogu se pojaviti u novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće dugotrajno liječene metadonom. Apstinencijski sindrom ne mora se javiti u novorođenčeta tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda. Zbog toga, osim početne provjere prisutnosti depresije disanja, u novorođenčadi treba provoditi produljeno praćenje zbog znakova i simptoma ustezanja. Postoje dokazi da dojenčad majki na terapiji održavanja metadonom ima povećan rizik od sindroma iznenadne dojenačke smrti (SIDS).

Nakon izloženosti metadonu tijekom trudnoće, u novorođenčadi su prijavljeni poremećaji vida. Međutim, bili su prisutni i drugi čimbenici te definitivna uzročna veza s metadonom nije ustanovljena (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Metadon se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Odluku o preporuci dojenja potrebno je donijeti na temelju savjeta kliničkog specijalista te je potrebno razmotriti je li žena na stabilnoj dozi održavanja metadonom i istovremenoj primjeni nedozvoljenih tvari. Ako se razmatra dojenje, doza metadona treba biti najmanja moguća. Liječnici koji propisuju lijek trebaju savjetovati dojilje da prate dojenče zbog moguće sedacije i otežanog disanja te u tom slučaju odmah zatraže medicinsku pomoć. Iako količina metadona koja se izlučuje u majčino mlijeko nije dovoljna za potpuno suzbijanje simptoma ustezanja u dojenčadi na majčinom mlijeku, ona može smanjiti težinu neonatalnog apstinencijskog sindroma. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno budući da nagli prekid može povećati simptome ustezanja u dojenčadi.

Plodnost

Dugotrajno korištenje opioida može dovesti do snižavanja razina spolnih hormona, što bi moglo uzrokovati probleme s plodnošću u ljudi (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja na muškarcima u programima održavanja metadonom pokazala su da metadon snižava serumsku razinu testosterona te zamjetno smanjuje volumen ejakulata i pokretljivost spermija. Broj spermija u ispitnika na metadonu bio je dvostruko veći od onog u kontrolnoj skupini, no to je bio odraz smanjenog razrjeđivanja izlučevinama u sjemennoj tekućini.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metadon značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, tijekom i nakon liječenja, jer može uzrokovati omamljenost i smanjiti pozornost. Vrijeme nakon kojeg bolesnik može bez opasnosti nastaviti s takvim aktivnostima jako ovisi o pojedinom bolesniku i o tome mora odlučiti

liječnik. Više informacija o utjecaju metadona na sposobnost za upravljanje vozilima potražite u nacionalnim smjernicama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave metadona općenito su iste kao i one drugih opioida, najčešće mučnina i povraćanje, koje se uočavaju u približno 20 % bolesnika liječenih metadonom izvan institucija, gdje zdravstvena kontrola često nije zadovoljavajuća.

Dugotrajna primjena metadona može dovesti do ovisnosti o opioidima. Apstinencijski sindrom sličan je onima uočenim uz morfin i heroin, međutim manje je intenzivan, ali dulje traje.

Najozbiljnija nuspojava metadona je depresija disanja do koje može doći tijekom faze stabilizacije. Pojavljivali su se apneja, šok i srčani zastoj.

Nuspojave navedene u nastavku klasificirane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Ove se nuspojave češće uočavaju u osoba koje nemaju razvijenu toleranciju na opioide. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti uz dostupnih podataka).

| Organski sustav (MedDRA) | Učestalost | Nuspojave |
|-----------------------------------|-------------|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Nepoznato | U bolesnika s kroničnim hepatitisom ovisnih o opioidima prijavljena je reverzibilna trombocitopenija. |
| Poremećaji imunološkog sustava | Nepoznato | Anafilaktička reakcija |
| Endokrini poremećaji | Nepoznato | Povišene razine prolaktina pri dugotrajnoj primjeni, adrenalna insuficijencija |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Često | Zadržavanje tekućine |
| | Nepoznato | Anoreksija, hipokalijemija, hipomagnezijemija, Hipoglikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Često | Euforija, halucinacije, konfuzija |
| | Manje često | Disforija, agitacija, nesаница, dezorijentiranost, smanjen libido |
| | Nepoznato | Ovisnost |
| Poremećaji živčanog sustava | Često | Sedacija |
| | Manje često | Glavobolja, sinkopa |
| | Nepoznato | Serotoninski sindrom Metadon može uzrokovati porast intrakranijalnog tlaka osobito u okolnostima kada je on već povišen. |
| Poremećaji oka | Često | Zamagljen vid, mioza, suhe oči |
| | Nepoznato | Nistagmus |
| Poremećaji uha i labirinta | Često | Vrtoglavica |
| | Nepoznato | Gubitak sluha |
| Srčani poremećaji | Rijetko | Prijavljeni su bradikardija, palpitacije, slučajevi produljenog QT-intervalu i <i>torsade de pointes</i> , osobito uz visoke doze metadona. |
| | Nepoznato | Srčani zastoj |
| Krvožilni poremećaji | Manje često | Navala crvenila lica, hipotenzija |
| | Rijetko | Kolaps, šok |

| Organski sustav (MedDRA) | Učestalost | Nuspojave |
|---|-------------|---|
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | Manje često | Plućni edem, egzacerbacija astme, suh nos, depresija disanja osobito uz velike doze. |
| | Rijetko | Respiratorni zastoje |
| | Nepoznato | Sindrom centralne apneje u spavanju |
| Poremećaji probavnog sustava | Vrlo često | Mučnina, povraćanje |
| | Često | Konstipacija |
| | Manje često | Kserostomija, glositis |
| | Rijetko | Hipomotilitet crijeva (ileus) |
| Poremećaji jetre i žuči | Manje često | Bilijarna diskinezija (spazam) |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Često | Prolazan osip, znojenje |
| | Manje često | Pruritus, urtikarija, ostali osipi i u vrlo rijetkim slučajevima hemoragijske urtikarije |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Manje često | Retencija urina, antidiuretski učinak |
| | Nepoznato | Metadon, kao i drugi opiodi može uzrokovati spazam urinarnog trakta. |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Manje često | Smanjena potencija, galaktoreja, dismenoreja i amenoreja |
| | Nepoznato | Prijavljeno je da je produljena primjena metadona povezana s razvojem ginekomastije, oštećenjem plodnosti (vidjeti dio 4.6), seksualnom disfunkcijom (poremećaj erekcije, libida, orgazma) i sniženim razinama spolnih hormona (vidjeti dio 4.4 i dio 4.6). |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Često | Umor, omamljenost |
| | Manje često | Edem donjih ekstremiteta, astenija, edem, hipotermija |
| Pretrage | Često | Porast tjelesne težine |

Sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke ovisnosti. Do apstinencijskog sindroma može doći kada se naglo prekine primjena opioida ili se primijeni antagonist opioida. Simptomi ustezanja koji se mogu uočiti nakon prekida primjene opioida uključuju: bolove, dijareju, piloerekciju, anoreksiju, nervozu ili nemir, rinoreju, kihanje, tremor ili drhtanje, abdominalne kolike, mučninu, poremećaje spavanja, neuobičajeno pojačano znojenje i zijevanje, slabost, tahikardiju i neobjašnjivu vrućicu. Uz odgovarajuću prilagodbu doze i postupno ukidanje ti su simptomi obično blagi.

Pri dugotrajnoj primjeni metadona, kao terapiju održavanja, nuspojave postupno nestaju tijekom razdoblja od nekoliko tjedana, međutim, konstipacija i perspiracija često su i dalje prisutne.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ozbiljno predoziranje karakterizira depresija disanja, izrazita somnolencija koja progredira do stupora ili kome, maksimalno sužene zjenice, flakcidnost skeletnih mišića, hladna i ljepljiva koža te ponekad bradikardija i hipotenzija. Prijavljena je hipoglikemija. Pri teškom predoziranju, osobito intravenskim putem, može doći do apneje, cirkulatornog kolapsa, srčanog zastoja i smrti. Uz predoziranje metadonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Liječenje

Mora se osigurati prohodnost dišnih puteva i potpomognuta ili kontrolirana ventilacija. Može biti potrebna primjena antagonista opioida, ali treba imati na umu da je metadon dugodjelujući depresor (36 do 48 sati), a agonisti djeluju 1 do 3 sata, pa se njihova primjena po potrebi mora ponoviti. Međutim, antagonist ne treba primjenjivati ako nema klinički značajne respiratorne ili kardiovaskularne depresije. Preporučuje se primjena naloksona.

Kisik, intravenske tekućine, vazopresore i druge potporne mjere treba primijeniti prema potrebi. U osobe koja je fizički ovisna o opioidima primjena uobičajene doze antagonista opioida izazvat će akutni sindrom ustezanja, stoga u takve osobe treba izbjeći primjenu antagonista ako je to moguće, ali ako ga se mora primijeniti za liječenje ozbiljne depresije disanja, treba ga primijeniti vrlo oprezno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav; lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima.

ATK oznaka: N07BC02

Mehanizam djelovanja

Metadon je jaki opioidni agonist koji uglavnom djeluje na μ receptore. Analgetsko djelovanje racemata gotovo je u potpunosti posljedica djelovanja L-izomera, koji je najmanje 10 puta potentniji analgetik od D-izomera. D-izomer nema značajan depresorni učinak na disanje, no djeluje kao antitusik. Metadon također u određenoj mjeri djeluje agonistički na κ i δ opioidne receptore.

Farmakodinamički učinci

Ovi učinci dovode do analgezije, depresije disanja, supresije kašlja, mučnine i povraćanja (djelovanjem na zonu podraživanja kemoreceptora) i konstipacije. Djelovanje na jezgru okulomotornog živca, a možda i na opioidne receptore u pupilarnim mišićima, dovodi do sužavanja zjenice.

Svi ti učinci mogu se poništiti naloksonom s pA_2 vrijednošću sličnom onoj pri njegovom anti-antagonizmu morfinu. Poput mnogih bazičnih tvari, metadon ulazi u mastocite i uzrokuje otpuštanje histamina ne-imunosnim mehanizmom. Uzrokuje sindrom ovisnosti morfinskog tipa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metadon se ubraja u opioide koji se bolje otapaju u lipidima te se dobro apsorbira iz probavnog sustava, no podliježe prilično opsežnom metabolizmu prvog prolaska. Bioraspoloživost je veća od 80%. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5 - 7 dana.

Distribucija

Metadon se veže na albumin i druge proteine plazme te na tkivne proteine (vjerojatno lipoproteine), s tim da je njegova koncentracija puno veća u plućima, jetri i bubrezima nego u krvi. Farmakokinetika metadona je neuobičajena zbog njegovog opsežnog vezanja na tkivne proteine i prilično sporog prelaska između nekih dijelova tkivnog odjeljka i plazme. Metadon se izlučuje u znoj, a nalazi se i u slini, majčinom mlijeku i krvi iz pupkovine.

Biotransformacija

Metabolizam metadona katalizira se prvenstveno putem CYP3A4, no također su uključeni i CYP2D6 i CYP2B6, ali u manjoj mjeri. Metabolizira se uglavnom N-demetilacijom, kojom nastaju najvažniji metaboliti: 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin (EDPP) i 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirolidin (EMDP) i oba su inaktivna. Hidroksilacija u metadol, koji N-demetilacijom prelazi u normetadol također se javlja u određenoj mjeri. Javljaju se i druge metaboličke reakcije te je poznato još najmanje osam drugih metabolita.

Eliminacija

Poluvijek nakon jednokratne oralne doze je 12 - 18 sati (prosječno 15 sati), što je djelomično odraz distribucije u tkivni odjeljak, kao i metaboličkog i bubrežnog klirensa. Uz redovite doze, tkivni odjeljak je već djelomično popunjen te se poluvijek produljuje na 13 - 47 sati (prosječno 25 sati) te odražava samo klirens.

Metadon i njegovi metaboliti izlučuju se u promjenljivoj mjeri u fecesu i urinu. Izlučivanje metadona značajno se pojačava zakiseljavanjem urina. Oko 30 % doze eliminira se putem fecesa, no taj postotak se obično smanjuje pri višim dozama. Oko 75 % ukupne eliminacije čini lijek u nekonjugiranom obliku.

Posebne populacije

Nema značajnih razlika u farmakokinetici između muškaraca i žena. Klirens metadona samo se donekle smanjuje u starijih osoba (> 65 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

Razvojne anomalije središnjeg živčanog sustava prijavljene su u nestandardnim ispitivanjima na hrčcima i miševima koji su primali visoke doze u ranoj trudnoći.

Kancerogenost

Nestandardna dugoročna ispitivanja kancerogenosti na glodavcima ne ukazuju na kancerogeni potencijal.

Nema drugih nekliničkih podataka koji bi propisivaču bili značajni, a da već nisu uključeni u druge dijelove sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sorbitol, tekući, nekristalizirajući (E420)

Glicerol (E422)

Natrijev benzoat (E211)

Citratna kiselina hidrat (E330)

Boja Brilliant blue FCF (E133)

Boja Sunset yellow FCF (E110)

Voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti: 36 mjeseci.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika: 90 dana kad se čuva u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica koja sadrži 100 ml oralne otopine zatvorena sa PP 28 navojnim zatvaračem sigurnim za djecu, sa sigurnosnim prstenom s evidencijom otvaranja i reljefom i PE jastučićem te uputom o lijeku, u kutiji.

Smeđa staklena boca koja sadrži 1000 ml oralne otopine zatvorena sa PP 28 navojnim zatvaračem sigurnim za djecu, sa sigurnosnim prstenom s evidencijom otvaranja i reljefom i PE jastučićem te uputom o lijeku, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija
tel: +386 1 300 42 90
fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-162557040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. srpnja 2019.
Datum obnove odobrenja: 18. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.12.2023.