

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Metadon MOLTENI 5 mg/ml oralna otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne otopine sadrži 5 mg metadonklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml oralne otopine sadrži 400 mg saharoze, 100 mg glicerola i 0,5 mg natrijevog benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina s aromom limuna.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Metadon Molteni koristi se u odraslih osoba:

- za liječenje sindroma ustezanja od opioida,
- kao zamjenska terapija u liječenju ovisnosti o opioidima, kao dio medicinski nadziranog programa održavanja i u kombinaciji s drugim lijekovima i psihosocijalnim mjerama.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Metadon MOLTENI se primjenjuje peroralno. Metadon MOLTENI se može progutati izravno, bez razrjeđivanja drugom tekućinom.

Preporučuju se sljedeće doze:

##### *Odrasli*

Doza se određuje ovisno o razini fizičke ovisnosti bolesnika.

U početku se primjenjuje doza od 10 do 30 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru, doza se može povisiti na 40 do 60 mg na dan tijekom razdoblja od 1 do 2 tjedna, kako bi se izbjegao nastanak simptoma ustezanja ili intoksikacije. Doza održavanja iznosi oko 60 do 100 mg na dan. Postiže se tjednim povećanjem doze za 10 mg na dan. Ne smije se prekoračiti doza od 120 mg na dan, ako nije moguće odrediti koncentraciju lijeka u plazmi.

Doza se primjenjuje kao jedna jednokratna doza na dan.

Liječenje treba prekinuti postupno, polaganim snižavanjem doze za 5 do 10 mg.

##### *Pedijatrijska populacija*

Metadon MOLTENI nije pogodan za primjenu u djece.

#### *Stariji bolesnici*

Starijim bolesnicima i bolesnicima s narušenim zdravljem mogu biti potrebne niže doze od uobičajenih.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Respiratorna depresija, opstruktivna bolest pluća, istodobna primjena inhibitora monoaminoooksidaze (MAO) ili prekid primjene MAO inhibitora prije manje od 2 tjedna. Bolesnici s ovisnošću o neopioidnim drogama.

Ne preporučuje se uporaba tijekom astmatskog napada.

Ne preporučuje se uporaba tijekom poroda, jer se zbog dugotrajnosti djelovanja povećava rizik od depresije u novorođenčeta.

Metadon nije pogodan za primjenu u djece.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Metadon MOLTENI primjenjuje se samo peroralnim putem. Ovaj lijek nije za primjenu putem injekcije.

Terapija održavanja ovim lijekom ne preporučuje se u osoba koje kratko vrijeme uživaju heroin.

#### Poremećaj uzimanja opioida (zlouporaba i ovisnost)

Metadon je opioidni lijek koji izaziva ovisnost i njegova je uporaba regulirana *Zakonom o suzbijanju zlouporabe opojnih droga*. Dugog je poluvijeka pa se stoga može akumulirati u tijelu. Jedna doza koja uklanja simptome može, ako se svakodnevno primjenjuje, dovesti do akumulacije lijeka i moguće smrti.

Kao i uz druge opioide, pri ponavljanoj primjeni metadona mogu se razviti psihička ovisnost, fizička ovisnost i tolerancija, stoga se metadon mora propisivati i primjenjivati s istim oprezom kao i morfij.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Metadon MOLTENI 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.

#### 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.

#### Anksioznost

Metadon, koji se primjenjuje u stabilnim dozama održavanja u ovisnika, nije anksiolitik i nije učinkovit u liječenju generalizirane anksioznosti. Bolesnici na trajnom liječenju metadonom reagirat će na stres istim anksioznim simptomima kao i druge osobe. Ti se simptomi ne smiju

zamijeniti sa simptomima ustezanja od metadona niti se anksioznost smije liječiti povećanjem doze metadona.

Potreban je izuzetan oprez u sljedećim slučajevima:

#### Ozljede glave i povišen intrakranijalni tlak

Depresivni učinci metadona na disanje i njegova sposobnost da poveća tlak cerebrospinalnog likvora mogu biti znatno jači kad je intrakranijalni tlak već povišen. Štoviše, opiodi izazivaju nuspojave koje mogu prikriti neurološke simptome u bolesnika s ozljedama glave.

#### Astma i druge bolesti dišnog sustava

U bolesnika s akutnim napadom astme, onih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću ili plućnim srcem, te u osoba sa znatno smanjenom respiratornom rezervom zbog postojeće respiratorne depresije, hipoksije ili hiperkapnije, čak i uobičajene terapijske doze opioda mogu smanjiti osjetljivost centra za disanje i povećati otpor dišnih putova sve do pojave apneje.

#### Akutni abdomen

Uporaba metadona ili drugih opioda u bolesnika s akutnim abdomenom može omesti dijagnozu ili izmijeniti klinički tijek bolesti.

#### Hipotenzivno djelovanje

Primjena metadona može prouzročiti jaku hipotenziju u osoba s hipovolemijom ili onih koje istodobno uzimaju lijekove poput fenotiazina ili određenih anestetika.

#### Ambulantna uporaba

U bolesnika na ambulantnom liječenju metadon može prouzročiti ortostatsku hipotenziju.

#### Uporaba opiodnih antagonista

U osoba s fizičkom ovisnošću o opiodima, primjena uobičajene doze opiodnog antagonista može izazvati pojavu akutnog sindroma ustezanja. Ozbiljnost sindroma ovisit će o težini fizičke ovisnosti i primijenjenoj dozi antagonista. Ako je moguće, u takvih je osoba potrebno izbjegavati uporabu opiodnih antagonista. Kada se moraju koristiti za liječenje teške respiratorne depresije u bolesnika s fizičkom ovisnošću, antagonisti se moraju primjenjivati postupno, uz izrazit oprez i u dozama manjim od uobičajenih.

#### Bolesnici pod posebnim rizikom

Metadon se mora primjenjivati s oprezom i u nižoj početnoj dozi u starijih osoba, iscrpljenih bolesnika i bolesnika s hipotireoidizmom, Addisonovom bolešću, hipertrofijom prostate ili uretralnom strikturom.

Oprez je potreban u bolesnika s poremećajima funkcije jetre ili bubrega.

Kao i drugi opiodi, metadon može prouzročiti jaku konstipaciju, što je osobito opasno u bolesnika s teškim zatajenjem jetre, pa je potrebno rano uvesti mjere za sprječavanje nastanka konstipacije.

#### Adrenalna insuficijencija

Opiodi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.

#### Bolesnici pod ozbiljnim rizikom

Pokušaji samoubojstva opioidima, osobito u kombinaciji s tricikličkim antidepressivima, alkoholom i drugim tvarima koje utječu na središnji živčani sustav, dio su kliničke slike ovisnosti.

Općenito Metadon MOLTENI treba primjenjivati s oprezom i u nižim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju druge opioidne analgetike, opće anestetike, fenotiazine, druge sedative, hipnotike, tricikličke antidepressive i druge depressive središnjeg živčanog sustava (uključujući alkohol) (vidjeti dio 4.5.).

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

Istodobna primjena lijeka Metadon MOLTENI 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 MOLTENI 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. Stoga se izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

#### Aritmija srca

Budući da su visoke doze metadona povezane s nastankom *torsade de pointes* (produljenje QT intervala), bolesnike s čimbenicima rizika za *torsade de pointes* potrebno je liječiti s oprezom. Čimbenici rizika su sljedeći:

- poremećaji elektrolita, osobito hipokalemija, hipokalcemija i hipomagnezemija
- kongenitalno ili stečeno produljenje QT intervala
- kardiomiopatija, osobito ako su prisutni simptomi zatajenja srca
- sinusna bradikardija
- simptomatski poremećaji ritma srca
- istodobno uzimanje lijekova za koje se zna da produljuju QT interval (osobito određeni antiaritmici, neuroleptici, antibiotici, antidepressivi i antihistaminici).

U bolesnika u kojih je potencijalna korist od liječenja metadonom veća od rizika od tahikardije, potrebno je napraviti elektrokardiogram prije početka liječenja te nakon dva tjedna liječenja, s ciljem da se provjeri i kvantificira djelovanje metadona na QT interval. Preporučuje se napraviti elektrokardiogram i prije povećanja doze.

Bolesnike treba upozoriti da ovaj lijek sadrži metadon i može dati pozitivan rezultat na anti-doping testovima.

#### Smanjena razina spolnih hormona i povećana razina prolaktina

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

#### 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.).

#### Upozorenja za pomoćne tvari:

*Etanol*

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg alkohola (etanola) u jednom ml otopine, što odgovara 0,08% w/v. Količina alkohola u 2 ml ovog lijeka (10 mg metadonklorida) odgovara količini koja se nalazi u manje od 0,05 ml piva ili 0,02 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

#### *Saharoza*

Ovaj lijek sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži 40 g saharoze na 100 ml, što treba uzeti u obzir u liječenju šećerne bolesti.

#### *Glicerol*

Ovaj lijek može izazvati glavobolje, gastrointestinalnu nelagodu i proljev, jer sadrži glicerol.

#### *Natrijev benzoat*

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg natrijevog benzoata u 1 ml otopine.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Farmakokinetičke interakcije*

##### Inhibitori P-glikoproteina

Metadon je supstrat P-glikoproteina, stoga svi lijekovi koji inhibiraju P-glikoprotein (kinidin, verapamil) mogu povisiti koncentraciju metadona u serumu.

##### Induktori izoenzima CYP3A4

Induktori ovog izoenzima (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, nevirapin, rifampicin) mogu pojačati metabolizam metadona u jetri. To pojačanje metabolizma metadona može biti još izrazitije ako se induktor dodaje nakon što je liječenje metadonom već započelo. Prijavljeni su slučajevi pojave simptoma ustezanja nakon takvih interakcija, zbog čega je bilo neophodno povisiti dozu metadona. Kad se obustavi liječenje lijekovima koji induciraju CYP3A4, doza metadona mora se smanjiti.

Istodobna primjena metadona s metamizolom, koji je induktor metaboličkih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može uzrokovati smanjenje koncentracije metadona u plazmi s potencijalnim smanjenjem kliničke učinkovitosti. Stoga, savjetuje se oprez kada se istodobno daju metamizol i metadon; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

##### Inhibitori izoenzima CYP3A4

Moguća je interakcija između metadona i kanabinoida (marihuana, trava, marica, kanabis) zbog zajedničkog puta razgradnje putem izoenzima CYP3A4. Interakcija može rezultirati izmijenjenim ili nepredvidljivim metabolizmom. Predviđa se da postoji interakcija između klaritromicina i metadona, kao i interakcija između eritromicina i metadona, zbog jake inhibicije enzima CYP3A4 eritromicinom i klaritromicinom. Klaritromicin i eritromicin mogu povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona. Interakcija između delavirdina i metadona nije se ispitivala. Predviđa se da bi delavirdin, zbog inhibicije enzima CYP3A4, mogao povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona. Pokazalo se da flukonazol mijenja kinetiku metadona u bolesnika koji se liječe metadonom. Nakon četrnaest dana uzimanja flukonazola u dozi od 200 mg na dan, površina ispod krivulje (AUC) metadona u serumu povisila se za 35%, a prosječne vrijednosti vršne odnosno najniže koncentracije za 27%, odnosno 48%, dok se klirens smanjio za 24%. Premda izloženi povišenim koncentracijama metadona, bolesnici nisu pokazali niti znakove predoziranja metadonom niti bilo kakve druge promjene. Točan razlog za ovu interakciju nije potpuno

objašnjen, ali najvjerojatnije objašnjenje je da flukonazol inhibira metabolizam metadona, zato što inhibira nekoliko CYP enzima, uključujući i CYP3A4. Smatra se da može nastupiti interakcija između ketokonazola i metadona zbog inhibicije enzima CYP3A4, što može povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona. Zbog opsežnog metaboliziranja putem jetrenog sustava CYP3A4, itrakonazol može ulaziti u interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju tim putem. Itrakonazol može smanjiti eliminaciju lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što rezultira povišenim koncentracijama tih lijekova u plazmi, zbog čega se mogu pojačati i/ili produljiti kako terapijski učinci, tako i nuspojave tih lijekova. Čini se da fluoksetin ne mijenja razinu metadona u plazmi pa vjerojatno nisu potrebne nikakve posebne mjere opreza ako se fluoksetin dodaje metadonu. Paroksetin je jak inhibitor enzima CYP2D6. U dozi od 20 mg na dan značajno je povisio koncentracije (R)-metadona u skupini od osam brzih CYP2D6 metabolizatora za prosječno 32%.

Pokazalo se da fluvoksamin povećava plazmatske koncentracije oba enantiomera metadona. Čini se da je razlog taj što fluvoksamin može inhibirati jetreni metabolizam metadona putem izoenzima CYP3A4, što se potvrdilo u ispitivanjima *in vitro*. Dostupne informacije pokazuju da je potreban nadzor bolesnika na metadonu kada započinju ili prestaju uzimati fluvoksamin, kako bi se eventualno prilagodila doza metadona. Sertralin može inhibirati metabolizam metadona tijekom prvih nekoliko tjedana istodobne primjene. Nefazodon je jak inhibitor enzima CYP3A4 u jetri. Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene metadona i nefazodona, ali predviđa se interakcija zbog inhibicije enzima CYP3A4, što može povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona. Sok od grejpa pokazao je inhibicijske učinke na enzim CYP3A4 na intestinalnoj razini i na P-glikoprotein. Uzimanje soka od grejpa povezano je s umjerenim povećanjem biološke raspoloživosti metadona, no ne mogu se isključiti i puno jači učinci u nekih bolesnika, stoga se ne preporučuje piti sok od grejpa za vrijeme liječenja metadonom.

#### Kanabidiol

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

#### Didanozin i stavudin

Metadon smanjuje AUC i maksimalnu koncentraciju ( $C_{max}$ ) didanozina i stavudina, smanjujući tako biološku raspoloživost tih lijekova. Nadalje, metadon može usporiti apsorpciju i pojačati metabolizam prvog prolaska tih lijekova.

#### Zidovudin

Metadon povećava plazmatsku koncentraciju zidovudina nakon peroralne i intravenske primjene, a izaziva i povećanje AUC zidovudina nakon peroralne primjene više nego nakon intravenske primjene. Takvi učinci nastaju zbog inhibicije glukuronidacije zidovudina i smanjenja njegovog klirensa putem bubrega. Tijekom liječenja metadonom bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog mogućih toksičnih učinaka zidovudina, zbog kojih može biti potrebno smanjiti dozu lijeka. Bolesnici koji uzimaju oba lijeka mogu razviti tipične simptome ustezanja od opioida (glavobolju, mijalgije, umor i razdražljivost).

#### Inhibitori virusnih proteaza

Inhibitori proteaza mogu inhibirati metabolizam metadona. Značajnije reakcije nastupile su s ritonavirovom.

#### Abakavir

Devetnaest bolesnika na početku programa liječenja metadonom dobilo je jednokratnu dozu abakavira (600 mg). Nakon 14 dana, počeli su istodobno primati abakavir i metadon tijekom sljedećih 14 dana. Rezultati su pokazali statistički značajan porast (23%) klirensa metadona u posljednjih 14 dana, ali nije bilo promjena u vremenu do postizanja vršne koncentracije ili poluvremenu eliminacije. Osim toga, opaženo je značajno smanjenje (34%) vršne



koncentracije i vremena do postizanja vršne koncentracije (67%) abakavira tijekom prvih 14 dana. Uvođenje abakavira i amprenavira kod pet ovisnika na liječenju metadonom rezultiralo je srednjim smanjenjem početne koncentracije metadona do 35%, uz nuspojave kompatibilne s reakcijama ustezanja kod dva bolesnika.

#### Efavirenz

Ovaj lijek inducira metabolizam metadona putem CYP3A4. Nakon trojednog liječenja efavirenzom, prosječna vršna koncentracija metadona bila je snižena za 48%, a AUC za 57%. Ako se dodaje terapiji bolesnika na liječenju metadonom, efavirenz bi mogao izazvati sindrom ustezanja koji obično počinje nakon dva tjedna liječenja efavirenzom, ali može trajati i do 28 dana. Zbog toga može biti potrebno prilagoditi dozu metadona.

#### Nevirapin

Nevirapin inducira metabolizam metadona putem citokroma P450. Istodobna primjena nevirapina i metadona, u 21 bolesnika inficiranog virusom humane imunodeficijencije (HIV), značajno je smanjila AUC metadona za prosječno 41%. Kad se metadon primjenjuje s nevirapinom, opravdano je prilagoditi dozu metadona.

#### Tvari koje povećavaju kiselost mokraće

Metadon je slaba baza. Tvari koje povećavaju kiselost mokraće (amonijev klorid) mogu pojačati klirens metadona putem bubrega. U takvoj situaciji potrebno je povisiti dozu metadona.

#### *Farmakodinamičke interakcije*

#### Agonisti/antagonisti opioida

Nalokson i naltrekson imaju antagonističko djelovanje metadonu i izazivaju sindrom ustezanja.

Butorfanol, nalbufin i pentazocin mogu djelomično blokirati analgeziju i pojačati respiratornu depresiju i depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS) izazvanu metadonom. Kada se ti lijekovi koriste u kombinaciji s metadonom, mogu izazvati i pojačati neurološke, respiratorne i hipotenzivne učinke. Aditivni ili antagonistički učinci ovise o dozi metadona i češći su kad je doza metadona niska ili srednje visoka. Ti lijekovi mogu izazvati sindrom ustezanja u bolesnika na kroničnoj terapiji.

#### Depresivi SŽS-a

Lijekovi s depresivnim djelovanjem na SŽS mogu pojačati respiratornu depresiju, zbog čega može biti neophodno smanjiti dozu jednog ili oba lijeka.

#### 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.).

#### Antidijaroici

Istodobna uporaba metadona i lijekova protiv proljeva (difenoksilat i loperamid) može prouzročiti ozbiljnu konstipaciju i pojačati depresiju SŽS-a. Opioidni analgetici, u kombinaciji s antimuskarinskim lijekovima, mogu prouzročiti ozbiljnu konstipaciju ili paralitički ileus, osobito pri kroničnoj uporabi.

#### Oktreotid

Ovaj lijek može smanjiti analgetske učinke metadona i morfija. U slučaju smanjenja ili gubitka učinka kontrole boli, treba razmotriti prekid primjene oktreotida.

### Alkohol

Alkohol može inducirati ozbiljnu respiratornu depresiju i hipotenziju.

### Serotonergički lijekovi

Serotoninski sindrom može se javiti kod istodobne primjene metadona s petidinom, inhibitorima monoaminoooksidaze 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.

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

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni lijeka tijekom trudnoće u ljudi.

Trudnice s ovisnošću o opioidima moraju biti pod specijalističkom kontrolom porodničara i pedijataru s iskustvom u liječenju takvih bolesnika. Treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije primjene metadona u trudnica. Moguće nuspojave u fetusa i novorođenčeta uključuju respiratornu depresiju, nisku porođajnu težinu, sindrom ustezanja u novorođenčeta i povećanu stopu mrtvorodenosti.

Tijekom poroda, postoji rizik od želučane staze i aspiracijske upale pluća u majke.

### 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.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici ne bi smjeli voziti niti raditi sa strojevima za vrijeme liječenja metadonom. Metadon može prouzročiti omamljenost i smanjiti budnost i sposobnost upravljanja vozilom. Nakon koliko vremena bolesnik može bez opasnosti nastaviti s takvim aktivnostima ovisi o pojedinom bolesniku i o tome mora odlučiti liječnik.

## **4.8. Nuspojave**

Nuspojave se klasificiraju prema organskim sustavima i učestalosti.

Sljedeće smjernice su korištene za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )



Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

*Poremećaji krvi i limfnog sustava:*

Rijetko: krvarenje

*Srčani poremećaji:*

Često: bradikardija, palpitacije

Rijetko: Srčani arrest. Uz visoke doze može nastupiti i *torsade de pointes*.

*Endokrini poremećaji:*

Rijetko: dugotrajna primjena može dovesti do povećane razine prolaktina

*Poremećaji oka:*

Često: mioza

*Poremećaji probavnog sustava:*

Često: mučnina, povraćanje, konstipacija, kserostomija, anoreksija

*Poremećaji jetre i žuči:*

Često: spazam žučovoda

*Poremećaji metabolizma i prehrane:*

Nepoznato: hipoglikemija

*Poremećaji živčanog sustava:*

Često: euforija, disforija, slabost, glavobolja, sedacija, nesanica, uzbuđenost, dezorijentacija, ošamućenost, poremećaji vida, omaglica

*Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:*

Često: retencija mokraće i poteškoće pri mokrenju, antidiuretski učinak

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:*

Često: smanjen libido ili impotencija

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:*

Često: respiratorna depresija

Rijetko: respiratorni arrest

Nepoznato: Sindrom centralne apneje u spavanju

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Često: pojačano znojenje, svrbež, urtikarija, druge kožne reakcije, edem

Rijetko: hemoragijska urtikarija

*Krvožilni poremećaji:*

Često: crvenilo kože

Manje često: nesvjestica, ortostatska hipotenzija i sinkopa

Rijetko: šok

*Psihijatrijski poremećaji:*

Nepoznato: Ovisnost

#### 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 i znakovi

Slični su onima kod predoziranja morfinom. Znakovi teškog predoziranja uključuju respiratornu depresiju, izrazitu pospanost koja napreduje do sopora ili kome, maksimalno sužene zjenice, mlohavost skeletne muskulature, hladnu i ljepljivu kožu i ponekad bradikardiju i hipotenziju. U slučaju teškog predoziranja, osobito intravenskim putem, mogu nastupiti apneja, šok, srčani arrest i smrt.

Prijavljena je hipoglikemija.

Uz predoziranje metadonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

##### Liječenje

Liječenje je potporno. Bolesnike treba održavati pri svijesti kad god je to moguće. Mora se osigurati prohodnost dišnih putova i uvesti asistirana ili kontrolirana ventilacija. Može biti potrebno primijeniti opioidne antagoniste, ali treba imati na umu da metadon djeluje dugo (36 do 48 sati), dok antagonisti djeluju 1 do 3 sata, pa se njihova primjena mora ponavljati po potrebi. Antagonist se ne smije primijeniti, ako nema klinički značajne respiratorne ili srčane depresije. Nalorfin (0,1 mg/kg) ili levalorfan (0,02 mg/kg) mogu se primijeniti intravenski što je ranije moguće, a njihova se primjena može ponavljati po potrebi svakih 15 minuta.

Kisik, intravenska primjena tekućine, vazopresori i druge potporne mjere primjenjuju se prema indikaciji. U osoba s fizičkom ovisnošću o opioidima, primjena uobičajene doze opioidnih antagonista izazvat će akutni sindrom ustezanja. Uporabu antagonista u takvih osoba potrebno je izbjegavati, no ako se antagonist mora primijeniti zbog liječenja respiratorne depresije potrebno ga je primijeniti s velikim oprezom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS; Lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima, ATK oznaka: N07BC02

##### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Metadon je jak opioidni agonist koji uglavnom djeluje na  $\mu$  receptore. Analgetsko djelovanje racemata gotovo je u potpunosti posljedica djelovanja L-izomera, koji je najmanje 10 puta jači analgetik od D-izomera. D-izomer nema značajne depresivne učinke na disanje, ali djeluje kao antitusik. Metadon djeluje donekle agonistički i na K i  $\delta$  opioidne receptore. Zbog toga potiskuje kašalj i izaziva analgeziju, depresiju disanja, mučninu i povraćanje (putem djelovanja na okidačku zonu kemoreceptora) i konstipaciju.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelovanje na jezgru okulomotornog živca, a možda i na opioidne receptore u pupilarnim mišićima, uzrokuje konstrikciju zjenice. Svi su ti učinci reverzibilni i povlače se nakon primjene naloksone s pA<sub>2</sub> vrijednošću sličnom njegovom antagonizmu morfiju. Kao i mnogi drugi lijekovi koji su slabe baze, metadon ulazi u mastocite i oslobađa histamin putem neimunološkog mehanizma. Uzrokuje sindrom ovisnosti morfijskog tipa.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

##### Apsorpcija

Metadon je slaba baza i lipofilni lijek. Brzo se apsorbira iz probavnog sustava i postiže vršnu koncentraciju 1,5 do 3 sata nakon primjene, a oralna biološka raspoloživost mu nije manja od 80%.

#### Distribucija

Farmakokinetiku metadona karakterizira brza i opsežna faza raspodjele nakon koje slijedi faza spore eliminacije. Lijek se znatno raspodjeljuje u tkivima, što daje relativno velik volumen raspodjele, i velikim se dijelom veže za proteine plazme (oko 89%). Sekvestracija metadona u ekstravaskularnom prostoru, nakon čega se sporo oslobađa u plazmu, pridonosi dugom poluvijeku eliminacije lijeka.

#### Eliminacija

Farmakokinetička ispitivanja u zdravih pojedinaca, bolesnika nakon operacije i bolesnika na terapiji održavanja metadonom pokazuju interindividualnu i intraindividualnu varijabilnost u poluvijeku eliminacije metadona, koji prosječno traje od 19 do 55 sati. Stoga postoji potencijal za nakupljanje metadona kad se primjenjuje u kratkim intervalima. Relativna nepredvidljivost farmakokinetike metadona otežava određivanje jedinstvenog doziranja i ističe važnost individualiziranog doziranja.

#### Biotransformacija

Oksidativna biološka transformacija metadona glavni je put eliminacije lijeka i odvija se primarno u jetri. U prvih 96 sati nakon primjene, 15 do 60% može se otkriti u mokraći. Dva glavna metabolita nemaju farmakološko djelovanje. Važna odrednica poluvijeka eliminacije je pH mokraće.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije primjenjivo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

saharoza  
glicerol  
natrijev benzoat  
citratna kiselina, hidrat  
aroma limuna (uključuje citropen, citral i etanol)  
voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine  
Nakon otvaranja, otopinu upotrijebiti u roku od 12 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Bočicu čuvati u vanjskom kartonskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti ili u originalnom pakiranju (spremnik od 1000 ml).

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

20 ml oralne otopine u smeđoj staklenoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu od polietilena visoke gustoće (HDPE), u kutiji.

1000 ml oralne otopine u smeđoj plastičnoj (PVC) boci s PP navojnim zatvaračem, u kutiji. Grlo boce zatvoreno je zaštitnom ljepljivom polietilenskom folijom (lift 'n' peel). Dodatni pribor: odmjerna plastična čašica od 6 ml (graduirana od 1 ml do 6 ml).

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.  
Strada Statale 67, Fraz. Granatieri  
50018 Scandicci, Firenze  
Italija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-714939187

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 6. srpanj 2009.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. svibnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. srpnja 2023.