

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

§▲HEPTANON

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne otopine sadrži 10 mg metadonklorida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje ovisnosti o heroinu i ostalim morfinским drogama (sprječavanje apstinencijskog sindroma kod ovisnika).

Jaka bol različitih uzroka na koju ne djeluju nenarkotički analgetici (bol u terminalnom stadiju malignoma, žučne i bubrežne kolike, postoperacijska i posttraumatska bol, bol zbog infarkta miokarda).

4.2. Doziranje i način upotrebe

Pri liječenju ovisnosti o narkoticima rabe se isključivo oralni oblici. Počinje se s 10-20 mg na dan i doza se povećava za 10-20 mg na dan sve dok se ne povuku simptomi apstinencije ili intoksikacije. Uobičajena doza kojom se u detoksifikaciji kontroliraju apstinencijski simptomi i održava potrebna ravnoteža između apstinencijskih i narkotičkih simptoma iznosi 20 do 40 mg (2 do 4 ml) jednom na dan. Ponekad je potrebna i veća doza, a najveća dopuštena doza iznosi 120 mg (12 ml) na dan. Nakon postizanja stabilne razine doziranja, stabilizacija se može nastaviti još dva ili tri dana, a tada se obično količina metadona postepeno smanjuje. Brzina kojom se smanjuje određuje se svakom bolesniku ponaosob. Primijenjena doza postupno se smanjuje svakom bolesniku ponaosob, svakog ili svakog drugog dana, te ovisno o bolesnikovu odgovoru. Količina unosa mora biti uvijek dovoljna za održavanje apstinencijskih simptoma na tolerantnoj razini. Doza održavanja također se određuje svakom bolesniku ponaosob.

Sve bolesnike koji se liječe od ovisnosti, a dobivaju više od 100 mg metadona na dan, treba tokom prva tri mjeseca liječenja svakodnevno nadzirati.

Veličina doze za analgeziju je 2,5 do 10 mg svakih 4 do 6 sati, ovisno o jakosti boli. Uobičajena doza iznosi 5 do 10 mg (1/2 do 1 ml) svakih 6 do 8 sati. Dnevna doza može se povećati na 80 mg (8ml) i više.

Doziranje kod starijih bolesnika. Stariji, teško bolesni ili oslabjeli bolesnici, te oni s dišnim problemima mogu biti osjetljiviji na učinke metadona, te im zbog opasnosti od depresije disanja treba dati niže početne doze. Oni su osjetljiviji i na analgetički učinak metadona, te će manje doze ili dulji razmaci između pojedinih doza osigurati učinkovitu analgeziju.

4.3. KONTRAINDIKACIJE

Preosjetljivost na metadon ili bilo koji drugi sastojak lijeka.

Depresija respiracije, opstruktivna bolest dišnih puteva, istodobna primjena s inhibitorima monoaminoksidaze (MAO inhibitori) ili unutar dva tjedna nakon prestanka liječenja s njima. Bolesnikova ovisnost o ne-opioidnim lijekovima. Upotreba tokom akutnog astmatskog napadaja se ne preporučuje. Upotreba tokom poroda se ne preporučuje, produženo djelovanje povećava rizik od neonatalne depresije. Metadon nije prikladan za liječenje djece.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Ovisnost/tolerancija

Metadon izaziva ovisnost. Također, ima dugi poluživot, te se može akumulirati. Pojedinačna doza koja ublažava simptome, a ponavlja se svaki dan, može dovesti do akumulacije lijeka i moguće smrti.

Tolerancija i ovisnost se mogu javiti kao i kod morfina.

Metadon može izazvati pospanost i suženo stanje svijesti, mada se nakon ponavljajuće upotrebe može razviti tolerancija na navedene učinke.

Ustezanje

Nagli prekid liječenja može dovesti do simptoma ustezanja, koji su slični onima uzrokovanim morfinom, ali manjeg inteziteta i dužeg trajanja. Stoga, prekid liječenja treba biti postepen.

Depresija respiracije

Zbog sporog nakupljanja metadona u tkivima, depresija respiracije može nastupiti tek tjedan ili dva nakon početka liječenja i može pogoršati astmu zbog otpuštanja histamina.

Poremećaji jetre

Metadon se može izazvati porto-sistemska encefalopatiju kod bolesnika s teškim jetrenim oštećenjem.

Novorođenčad/djeca

Pošto postoji povećani rizik od depresije respiracije kod novorođenčadi i zbog nedavno objavljenih podataka o upotrebi kod djece, metadon se ne preporučuje za liječenje djece mlađe od 16 godina (vidi poglavlja 4.2 i 5.2).

Ako se unese slučajno, metadon predstavlja posebnu opasnost za djecu čak i pri malim dozama.

Dodatna upozorenja

Novorođenčad čije su majke uzimale metadon mogu imati simptome ustezanja.

Metadon se treba upotrebljavati s velikim oprezom kod bolesnika s akutnim alkoholizmom, napadajima i ozljedama glave.

Metadon, kao i drugi opijati, može povećati intrakranijalni pritisak, posebno ako je već povećan.

U slučajevima starijih ili bolesnih, metadon se treba davati s oprezom zbog njegovog dugog poluživota.

Metadon treba uzimati s oprezom kod bolesnika s hipotireoidizmom, adrenokortikalnom insuficijencijom, hiperplazijom prostate, hipotenzijom, šokom, upalnim i opstruktivnim bolestima crijeva ili mijastenijom gravis.

Mogu se javiti lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije, stoga se mjesto primjene treba redovito pregledavati.

Opisani su slučajevi produženja QT-intervalu i *torsade de pointes* tokom liječenja s metadonom, posebno pri dozama većim od 100 mg/dan.

Metadon se treba davati s oprezom kod bolesnika koji imaju:

- rizik od produženja QT-intervalu, kao npr. povijest poremećaja srčanog provođenja,
- uznapredovala bolest srca ili ishemična bolesti srca,
- bolesti jetre
- obiteljska anamneza sindroma iznenadne smrti,
- poremećaji elektrolita - hipokalemija i hipomagnezemija,
- istodobna terapija lijekovima koji imaju potencijal produljenja QT-intervalu,
- istodobna terapija lijekovima koji mogu uzrokovati poremećaje elektrolita,
- istodobna terapija inhibitorima citokroma P450 CYP3A4 (vidi dio 4.5).

Kod bolesnika kod kojih se uoče faktori rizika za produženje QT-intervalu, ili u slučaju istodobne terapije lijekovima koji imaju potencijal za produženje QT-intervalu, preporučuje se praćenje EKG-a prije liječenja metadonom i daljnji EKG testovi pri postupku stabilizacije doze.

Preporučuje se praćenje EKG-a kod bolesnika bez uočenih faktora rizika za produženje QT-intervalu, prije titracije doze iznad 100 mg/dan i sedam dana nakon titracije.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Alkohol može pojačati depresivni učinak na disanje i na centralni nervni sistem općenito, kao i hipotenzivni učinak.

Cimetidin povećava rizik za toksično djelovanje metadona inhibitornim djelovanjem na metabolizam metadona.

Rifampicin potiče jetrene mikrosomalne enzime pa može smanjiti koncentraciju metadona u krvi i izazvati apstinencijske simptome kod ovisnika koji se liječe metadonom.

Antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin i primidon) induciraju metabolizam metadona i mogu izazvati apstinencijske simptome kod ovisnika.

Inhibitori monoamino oksidaze (MAO) pojačavaju depresivni učinak na disanje i na centralni nervni sistem (CNS) općenito; moguća i ekscitacija CNS-a.

Lijekovi koji povećavaju kiselost urina povećavaju izlučivanje metadona urinom smanjujući njegovu koncentraciju u plazmi.

Depresori centralnog nervnog sistema (sedativi, triciklički antidepresivi) pojačavaju depresivni učinak na CNS, depresiju disanja i hipotenzivni učinak.

Opioidni agonisti (analgetici) pojačavaju depresiju disanja i hipotenziju, depresija CNS-a.

Nalokson i naltrekson antagoniziraju učinke metadona (analgeziju, depresiju CNS-a i hipotenziju).

Nevirapin smanjuje koncentraciju metadona u plazmi povećavajući metabolizam u jetri. Može se pojaviti apstinencijski sindrom.

Buprenorfin može smanjiti terapijski učinak metadona.

Pentazocin primijenjen istodobno s metadonom kod ovisnika također može izazvat apstinencijske simptome.

Ciprofloksacin primijenjen istodobno s metadonom može uzrokovati sedaciju, konfuziju i depresiju disanja.

Učinci metadona na ostale lijekove. Metadon može imati učinak na ostale lijekove kao posljedica smanjenog motiliteta gastrointestinalnog sistema.

Testovi za trudnoću. Metadon može utjecati na rezultate testiranja urina na trudnoću.

Inhibitori citokroma P450 3A4. Klirens metadona smanjuje se pri primjeni s drugim lijekovima koji inhibiraju aktivnost CYP3A4, kao što su anti-HIV agensi, makrolidni antibiotici, cimetidin i azolni antifungalni agensi (budući da izoenzim CYP3A4 posreduje u metabolizmu metadona).

Kod bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na srčano provođenje ili lijekove koji mogu utjecati na ravnotežu elektrolita postoji rizik kardioloških poremećaja pri istovremenom uzimanju metadona.

4.6. Trudnoća i dojenje

Fertilitet

Čini se da metadon nema štetnih utjecaja na plodnost kod žena. Istraživanja na muškarcima koji su na metadonskoj terapiji pokazala su da metadon smanjuje razinu seruma testosterona i značajno snižava volumen ejakulata i motilitet sperme. Broj spermija kod ispitanika na metadonu bio je dvostruko veći od onih kod kontrolne skupine. Međutim, uzrok tome je nedostatak dilucije iz sjemenskih izlučevina.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene metadona za vrijeme trudnoće, iako se lijek primjenjuje dugi niz godina bez ikakvih negativnih posljedica po zdravlje. Istraživanja na životinjama također nisu pokazala ikakvu opasnost pri primjeni metadona.

Pri pojavi apstinencijskih simptoma u ovisnika ponekad je potrebno povećati dozu metadona. Povećan klirens metadona i smanjena koncentracija lijeka u plazmi zabilježeni su tokom trudnoće.

Metadon se ne smije primjenjivati tokom poroda (vidi Kontraindikacije).

Dojenje

Metadon se izlučuje u mlijeko pa se dojenje ne preporučuje tokom liječenja metadonom.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti

§▲ Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Heptanon može umanjiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama, pa ambulantne bolesnike valja na to upozoriti.

4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Metadon uzrokuje neželjene efekte uobičajene za ostale opioidne analgetike.

Učinci na centralni nervni sistem (CNS)

Depresija disanja posebno pri većim dozama, ovisnost, pospanost, konfuzija, mučnina i povraćanje mogu se pojaviti, posebno na početku terapije. Promjene raspoloženja, uključujući euforiju, povišenje intrakranijalnog pritiska, mioza i halucinacije zabilježeni su u pojedinim slučajevima.

Mogu se pojaviti konvulzije, posebno kod novorođenčadi.

Učinci na autonomni nervni sistem (ANS)

Konstipacija, suha usta, oči i nos i manje često teškoće s mokrenjem (urinarna retencija ili polakisurija, spazam uretera, antidiuretički učinak), bilijarni spazam zabilježen je u rjeđim slučajevima.

Kardiovaskularni učinci

Mogu se pojaviti bradikardija, lupanje srca i ortostatska hipotenzija. Vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi produljenja QT-intervalu i „torsade de pointes“.

Alergijske reakcije

Svrbež i urtikarija pojavljuju se u iznimnim slučajevima.

Učinci na reproduktivni sistem i dojke

Dugotrajno liječenje metadonom može uzrokovati povećane razine prolaktina. Zabilježeno je da je produženo uzimanje metadona kod muškaraca povezano s pojavom ginekomastije i smanjene plodnosti (vidi Trudnoća i dojenje).

Ostali neželjeni efekti

Mogu se pojaviti pojačano znojenje, crvenilo lica, vrtoglavica, glavobolja, hipotermija, nemir, smanjenje libida, bolne mjesečnice, izostanak mjesečnice, osipi.

Dugotrajno liječenje metadonom može izazvati toleranciju i ovisnost. (vidi 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

4.9. Predoziranje

Znakovi predoziranja su depresija disanja, hladna i vlažna koža, konfuzija, konvulzije, jaka vrtoglavica, izrazita pospanost, hipotenzija, živčanost ili nemir, izrazita mioza, usporena srčana frekvencija, usporeno ili otežano disanje, nesvjesno stanje, mlohavost mišića i jaka slabost. Predoziranje metadonom može završiti prestankom srčanog rada, prestankom disanja, komom i smrću.

Predoziranje metadona liječi se primjenom narkotičkog antagonista naloksona obično intravenski (može i i.m. ili s.c.) u dozi od 0,4 do 2 mg. Intravenska se doza naloksona, ako je potrebno, može ponavljati svake 2 do 3 minute ili se liječenje nastavlja s infuzijom čija se brzina određuje prema bolesnikovu odgovoru. Nakon davanja naloksona veoma brzo nestaju depresorni učinci metadona.

Ako je osoba fizički ovisnik i nije u neposrednoj životnoj opasnosti, oprezno se primijenjuje manja doza od 0,1 do 0,2 mg, koja se također može ponavljati svake 2 do 3 minute. Novorođenčadi i djeci nalokson se daje u dozi od 10 µg/kg tjelesne težine, a može se ponavljati svake 2 do 3 minute dok se postigne terapijski odgovor.

Zbog depresije disanja i ostalih životno opasnih neželjenih efekata treba poduzeti što hitnije mjere, tj. osigurati prohodnost zračnih putova i održavati disanje, te intravenski nadoknaditi tekućine i/ili vazopresore, uz ostale suportivne mjere.

Kad je predoziranje uzrokovano uzimanjem na usta, nakon primjene naloksona i sprovođenja potrebnih hitnih mjera valja potaknuti povraćanje ili isprati želudac.

Zbog bitno dužeg djelovanja metadona (36-48 sati) od djelovanja naloksona (1 -3 sata) bolesnika valja nadzirati kako bi se na vrijeme uočila moguća ponovna pojava simptoma predoziranja i ponovne primjene terapije ukoliko je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina: N07BC02 - Pripravci koji djeluju na nervni sistem; Ostali lijekovi koji djeluju na nervni sistem, uključujući parasimpatomimetike; Lijekovi za liječenje ovisnosti; Lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima.

Metadon je opioidni agonist - lijek za liječenje ovisnosti o opioidima.

Učinak ostvaruje vezanjem i agonističkim učinkom na opioidne μ - receptore u središnjem živčanom sistemu, mijenjajući percepciju boli u leđnoj moždini i višim razinama središnjeg živčanog sistema, te emocionalni odgovor na bol. μ - receptori su široko rasprostranjeni u središnjem živčanom sistemu, posebno u limbičkom sistemu (frontalni i temporalni korteks, amigdaloidno tijelo, hipokampus), talamusu, striatumu, hipokampusu, srednjem mozgu, kao i u I, II, IV i V lamini stražnjeg roga leđne moždine. Analgetički učinak započinje 30 minuta do 1 sat nakon uzimanja na usta, najjači je 1,5 do 2 sata nakon uzimanja, a traje 4 do 6 sati.

Metadon koči refleks kašlja izravnim djelovanjem na centre najvjerojatnije u produženoj moždini ili ponsu. Metadon nakon oralne primjene zamjenjuje ostale narkotike prevenirajući, odnosno bitno smanjujući apstinencijske simptome tokom detoksikacije ovisnika. Kontinuiranom uporabom metadon uzrokuje križanu toleranciju na poticajne učinke ostalih narkotika, smanjujući bolesnikovu potrebu za njima.

Lokalno djelujući, a vjerojatno i središnje, metadon usporava crijevnu peristaltiku.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Metadon se nakon oralne primjene nepotpuno, ali brzo apsorbira, te se djelatna plazmatska koncentracija postiže za 30 minuta, a vršna za 4 sata. Nakon oralnih doza održavanja od 40, odnosno 80 mg na dan, prosječne plazmatske koncentracije metadona su iznosile 182, odnosno 420 ng/ml. Na plazmatske se bjelančevine veže 71 do 90% metadona. Bioraspoloživost mu u prosjeku iznosi oko 80%. Plazmatska se koncentracija sporo smanjuje.

Metadon je veoma lipofilan i volumen raspodjele mu iznosi od 2 do 4 l/kg. Vrlo se visoke koncentracije postižu u plućima, jetri i bubregu. Prolazi kroz posteljicu, a velike koncentracije se postižu i u mlijeku.

Metadon se metabolizira uglavnom demetilacijom u jetri. Izlučuje se mokraćom dijelom nepromijenjen, te u obliku metabolita. U mokraći se, zbog nepotpune apsorpcije izluči samo 52% primijenjene oralne doze. Stolicom se izlučuje samo manji dio. Poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 25 sati, s rasponom od 13 do 47 sati. Zbog dugog poluvremena eliminacije metadon se može nakupljati. pH mokraće je važan čimbenik koji utječe na poluvrijeme eliminacije metadona. Vrijeme izlučivanja mokraćom je duže pri višem pH, tj. iznosi od 24 do 75 sati. Izlučivanje je sporije i kod bolesnika s karcinomom i kod osoba starijih od 65 godina.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Kod primjene velikih doza kod štakora i miševa primijećena je embriotoksičnost i fetotoksičnost, te promjene ponašanja potomaka. Kod primjene značajno većih doza od terapijskih kod ljudi, primijećene su malformacije kod miševa i zamoraca.

Svakodnevna subkutana primjena metadon klorida (5, 10 ili 20 mg/kg) tokom 5 ili 10 dana izazvala je značajno smanjenje težine reproduktivnih organa kod zrelih miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Metil parahidroksibenzoat, propilenglikol, voda pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

48 mjeseci od datuma proizvodnje naznačenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Bočica staklena, smeđa 125 ml sa 100 ml otopine, sa brizgalicom za oralno doziranje, 5 ml.

Bočica staklena sa 1000 ml oralne otopine.

6.6. Upute o upotrebi/rukovanju

Nema posebnih zahtjeva

6.7. Način izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenim ustanovama.

PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

BROJ I DATUM RJEŠENJA

Oralna otopina: 10 mg/100 ml; datum: 08.12.2010;

broj rješenja: 04-07.1-1097-17/09

Oralna otopina: 10 mg/1000 ml; datum: 08.12.2010;

broj rješenja: 04-07.1-1097-18/09

DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA REZIMEA

08.12.2010 god.