

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### §▲ HEPTANON

5 mg tableta

*metadon*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 5 mg metadonklorida.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Metadon je indiciran za olakšavanje teške boli, na koju ne djeluju ne-opioidni analgetici (bol kod terminalnih bolesnika, jetrene i žučne kolike, post-operativna i post-traumatska bol, bol kod akutnog infarkta miokarda).

Metadon je indiciran za liječenje ovisnosti (sprečavanje sindroma ustezanja u ovisnika) o narkoticima (heroin i drugi narkotici).

#### 4.2. Doziranje i način upotrebe

Veličina doza i učestalost doziranja se prilagođavaju svakom bolesniku ponaosob, ovisno o jakosti boli, stanju bolesnika, ostalim istodobno primijenjenim lijekovima i bolesnikovu odgovoru.

#### Analgezija

2,5 do 10 mg metadona svakih 4 do 6 sati, ovisno o jakosti boli.

Uobičajena doza iznosi 5 do 10 mg svakih 6 do 8 sati.

Za suzbijanje veoma jake boli i u slučaju tolerancije dnevna se doza može povećati na 80 mg i više.

#### Liječenje ovisnosti

U liječenju ovisnosti o heroinu i ostalim morfinskim drogama rabe se samo oralni oblici metadona, a uobičajena doza kojom se u detoksikaciji kontroliraju apstinencijski simptomi iznosi 20 do 40 mg na dan. Ponekad je potrebna i veća doza, a najveća dopuštena doza iznosi 120 mg na dan. Primijenjena se doza postupno smanjuje svakom bolesniku ponaosob, svakog ili svakog drugog dana, te ovisno o bolesnikovu odgovoru. Međutim, primijenjena doza uvijek mora biti dostatna da simptome ustezanja drži na podnošljivoj razini. Ako je potrebno prijeći na dozu održavanja, ona se također 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.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na metadon ili bilo koji drugi sastojak lijeka.

Depresija respiracije, opstruktivna bolest dišnih putova, istodobna primjena s inhibitorima monoaminoksidaze (MAO inhibitori) ili unutar dva tjedna nakon prestanak liječenja s njima.

Upotreba tokom poroda se ne preporuča, 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 može izazvati porto-sistemsku 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 preporuča za liječenje djece mlađe od 16 godina (vidi poglavlja 4.2 i 5.2).

### 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 tlak, posebice 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 intervala i *torsade de pointes* tokom liječenja s metadonom, posebice pri dozama većim od 100 mg/dan. Metadon se treba davati s oprezom kod bolesnika koji imaju rizik od produženja QT intervala, 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 intervala
- 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 produljenje QT intervala, ili u slučaju istodobne terapije lijekovima koji imaju potencijal za produljenje QT intervala, 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 produljenje QT intervala, prije titracije doze iznad 100 mg/dan i sedam dana nakon titracije.

Heptanon tablete sadrže saharozu. Stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Heptanon tablete sadrže laktozu. Stoga bolesnici s rijetkim prirođenim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

### 4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

**Alkohol:** Može prouzročiti ozbiljnu depresiju disanja i hipotenziju.

**Cimetidin:** Povećanje učinka opijata zbog inhibitornog djelovanja na metabolizam metadona uz rizik toksičnog djelovanja metadona.

**Rifampicin:** Smanjenje učinka opijata zbog povećanog metabolizma.

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

**Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI):** moguća ekscitacija SŽS-a ili depresija.

**Lijekovi koji povećavaju kiselost urina:** povećavaju izlučivanje lijeka urinom smanjujući njegovu koncentraciju u plazmi.

**Depresori središnjeg živčanog sistema (lijekovi za smirenje jačeg i slabijeg učinka, sedativi, triciklički antidepressivi)** - mogu pojačati depresivni učinak na SŽS, depresiju disanja i hipotenziju.

*Opioidni agonisti (analgetici):* Pojačavaju depresiju SŽS-a, depresiju disanja i hipotenziju.

*Nalokson:* Antagonizira učinke metadona (anlageziju, depresiju SŽS-a i depresiju disanja).

*Naltrekson:* Primjena naltreksona istodobno s metadonom ubrzat će pojavu dugoročnih apstinencijskih simptoma u ovisnika.

*Nevirapin:* Na temelju poznatog metabolizma metadona, nevirapin može smanjiti koncentraciju metadona u plazmi povećavajući svoj metabolizam u jetri. Može se pojaviti apstinencijski sindrom u bolesnika koji uzimaju nevirapin istodobno s metadonom. Kod bolesnika koji su na metadonskoj terapiji i kreću s terapijom nevirapinom treba pratiti pojavu apstinencijskih simptoma i prema tome prilagoditi doziranje metadona.

*Buprenorfin/ Pentazocin:* primjena istodobno s metadonom ubrzati će pojavu dugoročnih apstinencijskih simptoma u ovisnika.

*Ciprofloksacin:* Uzimanje ciprofloksacina 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, mekrolidni 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

Ograničeni podaci o korištenju metadona u trudnoći kod ljudi ne pokazuju povećani rizik od prirodnih abnormalnosti. Simptomi povlačenja / respiratorna depresija mogu se pojaviti kod novorođenčadi čije su majke kronično liječene sa metadonom tijekom trudnoće. Podaci iz istraživanja na životinjama pokazala su reproduksijsku toksičnost.

Uporaba metadona neposredno prije i tijekom poroda se ne preporučuje zbog opasnosti od neonatalne respiratorne depresije.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

§▲ Heptanon ima snažni uticaj na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama), pa ambulantne bolesnike treba na to upozoriti.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka ne može se procijeniti učestalost)

Organski Sistemi	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Reverzibilna trombocitopenija je prijavljena u bolesnika ovisnih o opioidima s kroničnim hepatitisom.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Zadržavanje tekućine
	Manje često	Anoreksia
	Nepoznato	Hipokalaemija, hipomagnezemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Euforija, halucinacije
	Manje često	Disforija, agitacije, insomnija, dezorijentacija, smanjen libido

Poremećaji nervnog sistema	Često	Sedacija
	Manje često	Glavobolja, sinkopa
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid, mioza
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vrtoglavica
Poremećaji srca	Rijetko	Bradikardija, lupanje srca, produljenje QT intervala i „torsade de pointes“, su prijavljeni, naročito kod visokih doza metadona.
Krvožilni poremećaji	Manje često	Rumenilo lica, hipotenzija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	Manje često	Plućni edem, respiratorna depresija
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Mučnina, povraćanje
	Često	konstipacija
	Manje često	Suhoća usta, upala jezika
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Poremećaj žučnih kanala
	Često	Prolazni osip, znojenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Svrbež, urtikarija, drugi osipi i vrlo neobični slučajevi krvarećih urtikarija
	Manje često	Zadržavanje urina, anti-diretski efekat
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često	Smanjena potencija i amenoreja
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Manje često	Smanjena potencija i amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Manje često	Edem donjih ekstremiteta, astenija, edem
Testovi	Često	Povećanje težine

#### 4.9. Predoziranje

##### Terapija

Pacijentu se mora osigurati prohodnost dišnih putova i asistirana ili kontrolirana ventilacija po potrebi. Može biti potrebna primjena antagonista opoida, ali treba imati na umu da je metadon je dugo-djelujući depresiv (36-48 sati), dok antagonisti djeluju za mnogo kraće razdoblje, tako da se liječenje mora ponoviti prema potrebi. Savjetuje se primjena naloksona. Kisik, tekućina intravenski, vasopresori i druge poticajne mjere trebaju biti primijenjeni po potrebi.

#### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

##### 5.1. Farmakodinamička svojstva

###### Farmakoterapijska skupina

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

Metadon je sintetski narkotički analgetik iz skupine difenilpropilamina.

Analgetički učinak ostvaruje vezanjem i agonističkim učinkom na opioidne mu receptore u središnjem živčanom sistemu, mijenjajući percepciju boli u leđnoj moždini i višim razinama središnjeg živčanog sistema, te emocionalni odgovor na bol. Mu receptori su široko rasprostranjeni u središnjem živčanom sistemu, posebice 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 upotrebom metadon uzrokuje križnu toleranciju na poticajne učinke ostalih narkotika, smanjujući bolesnikovu potrebu za njima.

Lokalno, a vjerojatno i središnje djelujući 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 min, 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 bjelancevine

plazme veže se 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 u bolesnika s karcinomom i u osoba starijih od 65 godina.

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

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

Saharoza, laktoza, kukuruzni škrob, želatina, talk, magnezij stearat.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3. Rok trajanja**

60 mjeseci

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

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

20 (2x10) tableta u blisteru (PVC/Al).

### **6.6. Upute o upotrebi/rukovanju**

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz recept napisan u dva primjerka, sa naznakom „kopija“ na drugom primjerku i sa naznačenim rednim brojem knjige evidencije o izdanom receptu.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, R. Hrvatska

### **Proizvođač gotovog lijeka**

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, R. Hrvatska

### **Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.10-1453/12 od 23.05.2013.