

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

§▲ METADON ALKALOID
10 mg/ml oralne kapi, rastvor
metadon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora (30 kapi) sadrži 10 mg metadon-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem:

1 ml oralnog rastvora sadrži 300 mg sorbitola, tečnog (nekristalizujućeg) (E420).

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, rastvor
Bistar, bezbojni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Metadon Alkaloid oralne kapi su indikovane za:

- Detoksikaciju kako bi se spriječila pojava sindroma apstinencije zbog prekida uzimanja heroina ili drugih opioida. Metadon kao supresiv sindroma apstinencije od narkotika se daje radi smanjivanja neželjenih apstinencijalnih psihičkih i fizičkih simptoma.
- Tretman održavanja metadonom kod ovisnika od heroina ili drugih opioida.
- Akutni i hronični bol umjernog i jakog intenziteta: stanja sa jakim bolovima, gastrointestinalni bolovi, bubrežni ili bilijarni spazmi, infarkt miokarda, postoperativna bol, bol nakon hirurških intervencija ili povreda, stanje sa jakim bolom zbog bolesti (npr. zbog malignih tumora).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

❖ *Postupak detoksikacije*

Postupak detoksikacije počinje prilikom pojave simptoma apstinencije nakon prekida uzimanja agonista opioidnih receptora. U liječenju apstinencijalnih simptoma od opioida ili prilikom detoksikacije, metadon se na početku daje u dozi koja efikasno suzbija te simptome. Stabilizacija stanja (odsustvo simptoma apstinencije) najčešće se postiže dnevnom dozom od 40 mg do 60 mg, mada je nekad potrebno primijeniti i veće doze. Kada se stanje pacijenta stabilizuje tokom nekoliko dana, doziranje metadona se može postepeno smanjivati, svaki dan ili svaki drugi dan sve dok se ne postigne potpuno oslobađanje od lijeka. Kod hospitalizovanih pacijenata, doze se mogu smanjivati svakodnevno za 20%, međutim kod ambulantnih pacijenata treba značajno sporije smanjivati dozu lijeka.

❖ *Tretman održavanja metadonom*

Metadon se dozira individualno shodno terapijskom odgovoru pacijenta, s obzirom na to da ima specifičan farmakokinetički profil.

Na početku tretmana održavanja metadonom, kod teških ovisnika od opioida lijek se uobičajeno daje u dozi od 30 mg, a ako je neophodno, sljedeća doza od 10 mg se daje nakon tri sata do osam sati. Ukupna doza za prvi dan terapije ne smije biti veća od 40 mg, osim ako je prethodno dokumentovano kao neophodno (prilikom ponovne hospitalizacije), jer preporučena ukupna dnevna doza nije potisnula simptome apstinencije.

Ako pacijent nije uzimao opioidne agoniste nekoliko dana prije početka terapije održavanja metadonom ili ako je opioidni zavisnik lakšeg stepena, metadon treba primijeniti u dozi koja je za polovinu manja od preporučene ukupne doze lijeka. Početak tretmana odvikavanja metadonom predstavljen je u tabeli.

Dan	Vrijeme (h)	Doza (mg)	Napomene
1	0	od 20 do 30	Uobičajena početna doza.
1	3+	od 5 do 10	Prisutni objektivni i subjektivni simptomi apstinencije.
1	6+	od 5 do 10	Prisutni objektivni i subjektivni simptomi apstinencije.
2	0	5, 10 ili 20 više od prethodne ukupne dnevne doze	Doza se prilagođava (povećava ili smanjuje) zavisno od terapijskog odgovora ukupne dnevne doze prethodnog dana.
2	3+	od 5 do 10	Prisutni objektivni i subjektivni simptomi apstinencije.
3	0	5, 10 ili 20 više od prethodne ukupne dnevne doze	Doza se prilagođava (povećava ili smanjuje) zavisno od terapijskog odgovora ukupne dnevne doze prethodnog dana.
od 4 do 10	0	5, 10 ili 20 više od prethodne ukupne dnevne doze	Doza se može ponavljati svakodnevno do stabilizacije stanja i prilagođavati, sve dok se ne postigne preporučena ukupna dnevna doza.

Doza održavanja metadonom se postiže obično sa 40 mg do 100 mg dnevno, iako su i veće doze ponekad neophodne. Doze veće od 150 mg na dan individualno za svakog pacijenta mogu se odrediti saglasno nacionalnim propisima. Dozu održavanja metadonom treba redovno procjenjivati i smanjivati kada je indikovano.

Saglasno nacionalnim propisima, potrebno je svaka tri mjeseca procjenjivati napredak u liječenju i zajedno sa pacijentom praviti plan za dalje liječenje. Sa mogućom detoksikacijom se počinje tek nakon uspostavljanja čvrste apstinencije. Pacijenta ranije ne treba ohrabrivati da se smanji doza metadona.

Za pacijene koji su uključeni u tretman odvikavanja metadonom treba razmotriti prekid liječenja, naročito ako je dostignuta doza održavanja od 10 mg do 20 mg dnevno.

NAPOMENA:

Doziranje metadona u tretmanu detoksikacije ili održavanja treba prilagoditi tako da doza lijeka spriječi nastanak simptoma apstinencije bez izazivanja respiratorne depresije i izražene sedacije.

Iako se u tretmanu detoksikacije metadon primjenjuje u dozama koje se postepeno smanjuju, a u terapiji održavanja se kontinuirano primjenjuje u relativno jednakim dozama, krajnji cilj tih tretmana je prekid primjene metadona.

U postupku provođenja tretmana odvikavanja metadonom neophodno je obezbijediti potpunu medicinsku pomoć, kao i pomoć u rehabilitaciji (mjere psihosocijalnog savjetovanja).

Prelazak iz oralne na parenteralnu primjenu

Oralni metadon se preporučuje za detoksikaciju i obavezno za tretman održavanja. Ako u bilo kojem trenutku tokom detoksikacije ili održavanja liječenja, pacijenti koji su uzimali oralno metadon dobiju mučninu ili povraćanje povezanu sa akutnom komplikacijom bolesti, moraju se hospitalizovati i metadon primati parenteralno. Dozu metadona treba smanjiti za pola, a zatim prilagoditi ako je potrebno. Pacijent prima po dvije injekcije na dan, potkožno ili intramuskularno; svaka doza je oko jedne četvrtine od ukupne dnevne oralne doze.

❖ *Tretman boli*

Na početku tretmana boli jakog intenziteta, preporučena doza za odrasle je 2,5 mg do 10 mg svaka tri do četiri sata, ako je neophodno.

U tretmanu hroničnog bola jakog intenziteta (npr. bol kod terminalnih stanja), metadon se daje u dozama od 5 mg do 20 mg svakih šest do osam sati peroralno. Kod pacijenata sa bolovima veoma jakog intenziteta, a koji razviju toleranciju prema metadonu, doza lijeka se može povećati ili interval između pojedinih doza smanjiti. Nekad je neophodno dozu povećati iznad preporučenih dnevnih doza.

Kod pacijenata sa hroničnim kancerskim bolom metadon se daje u jednakim dozama svakih osam do 12 sati zavisno od stanja pacijenta, ali se ne preporučuje davati lijek češće od svaka četiri sata dnevno tokom prvih tri do pet dana liječenja.

Ekvivalentske doze

Kod peroralne primjene lijeka, 60 mg morfina ima približno jednako analgetsko dejstvo kao i 20 mg metadona; a 20 mg metadona peroralno je terapijski ekvivalentno sa 10 mg morfina datog intramuskularno.

Kod pacijenata kojima je zbog slabije kontrole bola neophodno umjesto peroralno datog morfina dati metadon, preporučena doza metadona je jedna desetina ukupne dnevne doze morfina, s tim da ona ne smije biti veća od 100 mg dnevno i treba biti podjeljena u intervalima ne kraćim od tri sata.

Pedijatrijska populacija

❖ *Postupak detoksikacije*

Lijek METADON ALKALOID nije pogodan za djecu mlađu od 16 godina.

❖ *Tretman održavanja metadonom*

Lijek METADON ALKALOID nije pogodan za djecu mlađu od 16 godina.

❖ *Tretman boli*

Metadon se primjenjuje peroralno u tretmanu boli kod djece koja pate od različitih bolnih stanja (nemalignih i malignih). Preporučena analgetska doza za djecu je 0,7 mg/kg dnevno podijeljena u doze na svakih četiri do šest sati, s tim da se doza treba odrediti individualno za svakog pacijenta zavisno od uzrasta i tjelesne mase. Preporučuje se preračunavanje doza uz pomoć nomograma, da bi se izbjeglo predoziranje kod djece do šest godina. Doze metadona od 0,2 mg/kg (do maksimalno 10 mg/doza) svakih šest sati se primjenjuju kod djece u tretmanu boli jakog intenziteta.

Kod hroničnog bola, kod kancera ili traume, doza od 0,3 mg/kg/dan do 0,4 mg/kg/dan se dijeli na nekoliko doza i daje u odgovarajućim intervalima čime se postiže adekvatna kontrola boli.

Kod boli rastućeg intenziteta koja se javlja u toku izvođenja medicinske intervencije, metadon dat peroralno u dozi od 0,2 mg/kg do 0,3 mg/kg i to 30 do 45 minuta prije izvođenja procedure, efikasno smanjuje bol. Dug poluživot metadona omogućava kontrolu boli srednjeg intenziteta, tokom dana i noći.

Doziranje kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom

Dozni interval kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom treba povećati. Kod pacijenta sa blagim stepenom insuficijencije (glomerularna filtracija je od 60 ml/min [1 ml/s] do 89 ml/min [1,48 ml/s]) metadon treba davati svakih šest sati, kod pacijenata sa umjerenim stepenom (glomerularna filtracija je od 30 ml/min [0,5 ml/s] do 59 ml/min [0,99 ml/s]) metadon treba davati svakih osam sati, a kod pacijenata sa teškim stepenom bubrežne insuficijencije (glomerularna filtracija je od 15 ml/min [0,25 ml/s] do 29 ml/min [0,49 ml/s]) metadon se daje svakih osam do 12 sati.

Doziranje kod pacijenata sa insuficijencijom jetre

Kod pacijenata sa stabilnim hroničnim oštećenjem jetre, posebno kod ciroze, dozu održavanja metadona ne treba mijenjati.

Naglo pogoršanje funkcije jetre može značajno promijeniti metabolizam metadona i ako je potrebno treba prilagoditi dozu lijeka.

Doziranje kod starijih pacijenata

Metadon ima dug poluživot i prilikom ponavljanja doza postoji rizik od akumulacije lijeka u organizmu, naročito kod starijih pacijenata i pacijenata slabog opšteg stanja. Stariji pacijenti treba da primaju najmanju efikasnu dozu metadona.

Način primjene

Oralna primjena.

Ciljevi liječenja i prekid terapije

Prije započinjanja liječenja sa lijekom Metadon Alkaloid, strategija liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, treba da se dogovori zajedno sa pacijentom u skladu sa smjernicama za upravljanje bolom. Tokom liječenja, trebalo bi da postoji čest kontakt između ljekara i pacijenta kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrili prekid i prilagodili doze ako je potrebno. Kada pacijentu više nije potrebna terapija metadonom, može se savjetovati postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi apstinencije (pogledati dio 4.4). U nedostatku adekvatne kontrole bola, treba razmotriti mogućnost tolerancije i progresije osnovne bolesti (pogledati dio 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metadon ili bilo koji drugi sastojak lijeka (navedeno u dijelu 6.1).
- Respiratorna depresija, opstruktivna bolest disajnih puteva, akutni napad astme.
- Povrede glave ili povišeni intrakranijalni pritisak, pankreatitis, nejasan akutni abdomen, akutna intermitentna porfirija, kao i neuralgija, migrena i kašalj koji se mogu tretirati sa drugim lijekovima za koje postoji manja mogućnost od razvoja ovisnosti.
- Istovremena primjena metadona i inhibitora monoamino oksidaze (MAOI), odnosno primjena lijeka prije 15 dana od prekida uzimanja MAOI (pogledati dio 4.5).
- Istovremena primjena sa naltreksonom (pogledati dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Metadon se koristiti sa oprezom kod pacijenata u stanju šoka, sa oštećenjem respiratorne funkcije, astmom, hipotenzijom, miastenijom gravis, hipertrofijom prostate, sa opstruktivnom ili upalnom bolesti crijeva, žuči i konvulzivnim poremećajima.

Efekat metadona može biti jači i/ili trajati duže kod pacijenata koji imaju hipotireozu, miksedem, hronični nefritis, insuficijenciju jetre, smanjenu funkciju nadbubrežne žlijezde, hipertrofiju prostate, konvulzivne napade ili dijabetes i kod trudnica.

Metadon stabilizuje membranu, kao dekstropropoksifen i može blokirati provođenje duž živaca. Nakon nekoliko dana, zbog akumulacije metadona javljaju se komplikacije u obliku srčanih aritmija ili kardiovaskularnog kolapsa.

Opisani su slučajevi produženja QT intervala i srčanih aritmija tipa *torsade de pointes* tokom liječenja metadonom, naročito pri dozama većim od 100 mg/dan. Metadon se treba davati sa oprezom kod pacijenata koji imaju rizik od produženja QT intervala, kao npr.:

- istoriju poremećaja srčanog provođenja,
- uznapredovalu bolest srca ili ishemičnu bolest srca,
- bolesti jetre,
- porodičnu anamnezu sindroma iznenadne smrti,
- poremećaje elektrolita – hipokalijemija i hipomagnezijemija,
- istovremena terapija lijekovima koji imaju potencijal produženja QT intervala,
- istovremena terapija lijekovima koji mogu uzrokovati poremećaje elektrolita,
- istovremena terapija inhibitorima citohroma P450 CYP3A4 (pogledati dio 4.5).

Kod pacijenata kod kojih postoje poznati faktori rizika za produženje QT intervala, ili u slučaju istovremene terapije lijekovima koji imaju potencijal za produženje QT intervala, preporučuje se praćenje EKG-a prije liječenja metadonom i dalji EKG testovi pri postupku stabilizacije doze. Preporučuje se praćenje EKG-a kod pacijenata bez poznatih faktora rizika za produženje QT intervala, prije titracije doze iznad 100 mg/dan i sedam dana nakon titracije.

Metadon može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, pa zbog toga treba ustajati polako iz ležećeg ili sjedećeg položaja.

Da bi se izbjeglo dodatno sumiranje depresivnog djelovanja, neophodno je da se smanji doza metadona i potrebno je sa oprezom primjenjivati ga kod pacijenata koji istovremeno primaju druge depresore centralnog nervnog sistema.

Poremećaji disanja u vezi sa spavanjem:

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneju za vrijeme spavanja (CSA) i hipoksemiju vezanu za spavanje. Upotreba opioida povećava rizik od CSA u ovisnosti od doze. Kod pacijenata koji imaju CSA, razmislite o smanjenju ukupne doze opioida.

Rizik pri istovremenoj primjeni sedativa, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima: Istovremena primjena lijeka METADON ALKALOID i sedativa, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, komu i smrt. Zbog ovih rizika istovremeno propisivanje sa ovim sedativima treba biti ograničeno na pacijente za koje druge metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju lijeka METADON ALKALOID istovremeno sa sedativima, potrebno je primijeniti najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog svega navedenog, se izričito preporučuje informisati pacijente i njihove negovatelje kako bi bili upoznati sa tim simptomima (pogledati dio 4.5.).

Indikacija za prvi recept metadona u liječenju opioidne ovisnosti se postavlja timski u centrima za prevenciju i liječenje ovisnika od droga i samo u skladu sa važećom doktrinom liječenja ovisnosti od metadona. Tim je dužan da saraduje sa psihijatrom.

Za liječenje opioidne ovisnosti primjenjuju se sljedeći farmaceutski oblici: oralne kapi, oralni rastvor, koji ne smiju biti ubrizgani. Doza koju pacijent dobije u ruke treba da bude pakovana u posebnim bocama sa zaštitnim poklopcem jasno označena i boce treba čuvati izvan dohvata djece.

Iz bezbjednosnih razloga, preporučuje se da se pacijentima koji su na tretmanu metadonom daje metadon pod svakodnevnim nadzorom u pripremljeni rastvor, što je dovoljno za kratko vrijeme. Takođe se preporučuje da se zbog potencijalne zloupotrebe (injektiranje metadona), svaka doza razrijedi s vodom (ili drugoj odgovarajućoj tečnosti, kao što je gusti sok od narandže).

Poremećaj upotrebe opioida (zloupotreba i ovisnost)

Metadon je opioidni analgetik i sam po sebi izaziva veliku ovisnost. Ima dug poluživot i stoga se može akumulirati. Jedna doza koja će ublažiti simptome može, ako se ponavlja na dnevnoj bazi, dovesti do akumulacije i moguće smrti.

Kao i kod drugih opioida, ponovljeno liječenje metadonom može izazvati toleranciju, fizičku i/ili psihološku ovisnost.

Zbog autoindukcije mikrosomalnih enzima jetre nakon dugotrajne upotrebe, metabolizam metadona jača i razvija se tolerancija. Nakon prestanka liječenja metadonom lako može doći do smanjenja tolerancije doze koju je pacijent ranije tolerisao, i posljedično može doći do predoziranja. Opasnost od predoziranja metadonom može se smanjiti tako da se prije početka programa za odvikavanje metadonom obave testovi za ispitivanje funkcije jetre i analiza urina, da bi se utvrdilo prisustvo droga i smanjila početna doza metadona. Iz istog razloga, metadon se tokom produžene primjene ne smije koristiti više od dva puta dnevno.

Nagli prekid liječenja može dovesti do sindroma apstinencije. Stoga, nakon dugotrajne upotrebe, dozu metadona treba smanjivati postepeno, da bi se izbjegli simptomi prekida terapije.

Kada se koristi za liječenje bola, ponovljena upotreba lijeka Metadon Alkaloid može dovesti do poremećaja upotrebe opioida (OUD). Veća doza i duže trajanje terapije opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a.

Prije početka liječenja sa lijekom Metadon Alkaloid i tokom liječenja, ciljevi liječenja i plan prekida treba da se dogovore sa pacijentom (pogledati dio 4.2). Prije i tokom liječenja, pacijent takođe treba da bude obaviješten o rizicima i znacima OUD. Ako se ovi znaci pojave, pacijentima treba savjetovati da se obrate svom ljekaru.

Zloupotreba ili namjerna zloupotreba lijeka Metadon Alkaloid može dovesti do predoziranja i/ili smrti.

Rizik od razvoja poremećaja upotrebe opioida (OUD) je povećan kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom istorijom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja upotrebe supstanci (uključujući poremećaj upotrebe alkohola), kod trenutnih korisnika duvana ili kod pacijenata sa ličnom istorijom drugih poremećaji mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Metadon se daje sa oprezom kod pacijenata koji su skloni ovisnosti od alkohola, lijekova i nedozvoljenih droga.

Pacijentima će biti potrebno praćenje znakova ponašanja u potrazi za lijekom (npr. prerani zahtjevi za dopunu). Ovo uključuje pregled istovremenih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za pacijente sa znacima i simptomima OUD-a, treba razmotriti konsultaciju sa specijalistom za bolesti ovisnosti.

Sportisti ne smiju koristiti metadon, jer je na listi zabranjenih supstanci i njegovo prisustvo se ispituje u doping kontroli.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i terapiju zamjene glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili nizak krvni pritisak.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je zapažena kod predoziranja metadonom ili prilikom povećanja doze. Preporučuje se redovno praćenje nivoa šećera u krvi tokom povećanja doze (pogledati dijelove 4.8. i 4.9.).

Smanjena koncentracija polnih hormona i povećana koncentracija prolaktina

Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može biti povezana sa smanjenim koncentracijama polnih hormona i povećanim koncentracijama prolaktina. Simptomi uključuju nizak libido, impotenciju ili amenoreju.

Pedijatrijska populacija

Djeci se može dati metadon samo u izuzetnim slučajevima, kao što su jaki bol, detoksikacija i terapija održavanja kod adolescenata od 16 godina i starijih. U tom slučaju, preporučuje se da liječenje prate roditelji ili staratelji.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E 420). Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Istovremena primjena metadona sa MAO inhibitorima ili 15-dnevnog perioda nakon isteka njihove upotrebe je kontraindikovana (pogledati dio 4.3).

Serotonergički lijekovi

Serotoniniski sindrom se može javiti kod istovremene primjene metadona sa petidinom, inhibitorima monoamino oksidaze te lijekovima koji djeluju na serotonin kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefina (SNRI) i triciklični antidepresivi (TCA). Simptomi serotoniniskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog

stanja, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Istovremena primjena naltreksona i opioida je kontraindikovana (pogledati dio 4.3). Zavisnike koji primaju metadon umjesto drugih opojnih sredstava, prije upotrebe naltreksona treba detoksikovati da bi se izbjegla pojava sindroma akutne apstinencije u prvih pet minuta nakon primjene. Pacijenti prije početka liječenja naltreksonom najmanje sedam do deset dana ne bi trebalo da uzimaju opioide. Pacijenti, u slučaju preranog uzimanja naltreksona kada sami žele riješiti probleme apstinencije, zbog mogućeg predoziranja opioidima ugroženi su prijetnjom smrću.

Buprenorfin (kao i ostali opioidni agonisti – antagonisti) mogu ubrzati pojavu simptoma apstinencije kod fizički zavisnih pacijenata koji hronično primaju metadon.

Metadon treba koristiti uz veliku pažnju, štaviše, dozu treba smanjiti kod pacijenata koji istovremeno primaju druge depresore centralnog nervnog sistema, kao što su drugi opioidni analgetici, anestetici, fenotiazini, drugi trankvilajzeri, sedativi – hipnotici, triciklični antidepresivi ili metoheksital jer se tako izbjegava povećano depresivno djelovanje.

Sedativi, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istovremena primjena opioida i sedativa, kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog djelovanja na CNS. Dozu i trajanje istovremene primjene potrebno je ograničiti (pogledati dio 4.4.).

Gabapentinoidi

Istovremena upotreba opioida i gabapentinoide (gabapentin i pregabalin) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Farmakokinetičke interakcije

Lijekovi koji izazivaju kiselost ili alkalnost urina mogu uticati na izlučivanje metadona, jer se klirens povećava kada pH postane kisela (rizik od pojave sindroma apstinencije), te se smanjuje kada je pH alkalna (opasnost od trovanja).

Istovremena upotreba lijekova koji indukuju metabolizam metadona pomoću enzima citohrom P450 3A4 (npr.: abakavir, karbamazepin, nevirapin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, ritonavir, efavirenz) može smanjiti efikasnost metadona, te povećava rizik od simptoma apstinencije.

Istovremena primjena metadona sa metamizolom, koji je induktor metabolizma enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzrokovati smanjenje koncentracije metadona u plazmi sa potencijalnim smanjenjem kliničke efikasnosti. Zbog toga se savjetuje oprez kada se istovremeno daju metamizol i metadon; klinički odgovor i/ili koncentraciju lijekova u krvi treba pratiti prema potrebi.

SSRI (fluvoksamin, fluoksetin) inhibiraju metabolizam metadona preko citohroma P450 3A4 i mogu povećati koncentraciju metadona (opasnost od trovanja).

Kanabidiol: Istovremena primjena kanabidiola može dovesti do povećanja koncentracije metadona u plazmi. Metadon može povećati koncentraciju zidovudina, što rezultira povećanim rizikom od toksičnog djelovanja zidovudina (letargija, iscrpljenost, anemija).

Tokom istovremene upotrebe didanozina i metadona smanjuje se serumska koncentracija didanozina.

Istovremena primjena cimetidina i metadona može dovesti do povećanog djelovanja opioida zbog istiskivanja metadona od mjesta vezivanja proteina.

Interakcije sa alkoholom

Rezultat istovremene upotrebe metadona i etanola je akumulirana ili sinergijska depresija centralnog nervnog sistema. Pacijente koji primaju metadon treba savjetovati da ne koriste etanol i da budu oprezni u aktivnostima koje zahtijevaju motoričke sposobnosti.

Voćni sokovi

Sok od grejpfruta može pojačati efekte metadona. Neki autori pripisuju ovaj inhibički efekat soka od grejpfruta na određene enzime jetre. Sok od narandže nema taj efekat.

Vitamini

Velike doze vitamina C mogu uzrokovati zakiseljen urin, koji inhibira reapsorpciju metadona u bubrezima. To može smanjiti poluživot metadona i smanjeni nivo u serumu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Metadon prolazi kroz placentu. Iako je dugotrajna upotreba metadona ili visokih doza tokom poroda jasno povezana sa povećanim rizikom za plod, u odluci se može uzeti u obzir terapijska korist za majku.

Kod novorođenčadi majki koje su liječene tokom trudnoće sa 10 mg do 160 mg metadona dnevno, moguća je pojava sindroma apstinencije u roku od 24 sata ili već tri sata nakon poroda. Simptomi traju u prosjeku sedam do deset dana. Da bi se spriječila pojava ozbiljnih simptoma apstinencije, kod novorođenčeta je potrebna posebna pažnja.

Detoksikacija metadonom tokom trudnoće se ne preporučuje, ali se preporučuje da trudnice budu uključene u program održavanja metadonom. Trudne korisnice droga koje su zavisne od opioidnih droga, preporučljivo je motivisati i dati im prioritet u uključivanju u program održavanja zbog prijetnji i za majku i za dijete.

Ponekad je za vrijeme trudnoće potrebno koristiti velike doze metadona i na taj način održavati uravnotežen tretman. Trudnicu treba upozoriti na opasnosti za nju i za njen plod, a koje su uzrokovane nezakonitom upotrebom droga i prestankom korištenja metadona tokom terapije održavanja ili detoksikacije, koji se tokom trudnoće ne preporučuje i često može dovesti do pobačaja u ranoj trudnoći, prijevremenog poroda ili intrauterinalne fetalne smrti. Upotreba metadona za efekat analgezije u akušerstvu se ne preporučuje jer je zbog njegovog dugog djelovanja povećan rizik od respiratorne depresije kod novorođenčeta.

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 supstanci.

Ako se razmatra dojenje, doza metadona treba biti najmanja moguća. Ljekari 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 apstinencije kod dojenčadi, ona može smanjiti težinu neonatalnog apstinencijalnog sindroma. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno budući da nagli prekid može povećati simptome apstinencije kod dojenčad.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

§▲ Opojna droga. Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Lijek METADON ALKALOID može uzrokovati vrtoglavicu i narušavanje sposobnosti da se brzo reaguje i može imati značajan uticaj na fizičku i mentalnu sposobnost.

Pacijenti liječeni lijekom METADON ALKALOID ne treba da upravljaju vozilima i da rade na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Pacijenti koji primaju metadon kao i pacijenti koji uzimaju druge opioidne agoniste mogu razviti toleranciju i psihičku i fizičku zavisnost.

Neželjena djelovanja metadona su obično prolazna. Mnogi simptomi nestaju zbog tolerancije na metadon, koji se razvija tokom terapije održavanja. Drugi, uporniji neželjeni efekti obično nestaju nakon prestanka terapije metadonom.

Neželjena djelovanja koja se mogu javiti tokom liječenja metadonom su navedena u nastavku prema organskim sistemima. Procjena učestalosti iz dostupnih podataka nije moguća.

Endokrini poremećaji

Hiperprolaktinemija (kod dugotrajnog liječenja) i hipoadrenalizam kod hroničnih ovisnika metadonom (primarni, zbog smanjene funkcije kore nadbubrežne žlijezde i sekundarni, zbog smanjene proizvodnje ACTH).

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Hipoglikemija.

Psihijatrijski poremećaji

Ovisnost, zbunjenost (naročito na početku liječenja).

Povremeno se javljaju slučajevi promjene raspoloženja i zablude.

Nesanica, agitacija, nemir, smanjen libido. Tokom terapije visokih doza kod tolerantnih pacijenata prijavljena je euforija.

Poremećaji nervnog sistema

Pospanost, sedacija, vrtoglavica i glavobolja. Metadon ima potencijal za povećanje intrakranijalnog pritiska, posebno kada je već povišen.

Kod 25-godišnjeg muškarca koji je dvije godine za vrijeme terapije održavanja primao metadon-hidrochlorid (od 45 mg do 60 mg/dan) javili su se horeatički pokreti gornjih ekstremiteta, trupa i govornih mehanizama. Prekid terapije metadonom rezultirao je potpunim prekidom abnormalnih pokreta bez ponavljanja u trajanju od osam mjeseci.

Poremećaji oka

Mioza, suve oči, izmijenjene vizuelne percepcije.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Bradikardija, palpitacije.

Bilo je rijetkih slučajeva produženja QT intervala, *torsades de pointes* i srčani zastoj. Bilo je izvještaja da je neki zavisnik od heroina umro nekoliko dana nakon uključivanja u program održavanja metadonom. Kod deset ovisnika od heroina koji su umrli tokom dva do šest dana nakon početka liječenja metadonom, postojali su dokazi hroničnog upornog hepatitisa. Prosječna propisana doza metadona u trenutku smrti iznosila je 60 mg. Smatra se da su ove smrti mogle nastati zbog akumulacije metadona tokom nekoliko dana, a kao rezultat komplikacija kao što su srčane aritmije i kardiovaskularni kolaps. Metadon je u stvari sličan dekstropropoksifenu, stabilizuje membranu, a može blokirati provođenje duž živaca.

Zbog mogućnosti smanjenja klirensa i povećanja koncentracije metadona, prije terapije održavanja metadonom preporučuju se testovi funkcije jetre i urina i niže početne doze metadona.

Vaskularni poremećaji

Hipotenzija (zbog otpuštanja histamina), ortostatska hipotenzija, crvenilo lica.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Pogoršanje astme (zbog otpuštanja histamina), suv nos i respiratorna depresija, sindrom centralne apneje u snu.

Gastrointestinalni poremećaji

Mučnina i povraćanje (naročito na početku liječenja), anoreksija, opstipacija, suva usta.

Hepatobilijarni poremećaji

Spazam žučnih kanala.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Osip, pojačano znojenje (pri dugotrajnoj terapiji) i pruritus, urtikarija sa svrbežom i edem zbog otpuštanja histamina.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Dizurija, retencija urina.

Metadon može uzrokovati spazam bubrežnih puteva i ima antidiuretičko djelovanje.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Oštećena seksualna funkcija, smanjena koncentracija testosterona u serumu, galaktoreja, amenoreja i dismenoreja.

Funkcija sekundarnih polnih organa koja je ispitivana kod 29 muškaraca u programima održavanja metadonom, znatno se pogoršala.

Tokom dugotrajne upotrebe metadona kod muškaraca prijavljen je razvoj ginekomastije i smanjenje plodnosti.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Hipotermija.

Parcijalna tolerancija razvija se kod nauzeoznih, anoreksičnih, miotičnih, sedativnih, respiratorno depresivnih i kardiovaskularnih efekata metadona nakon ponovljenih dnevnih doziranja, tolerancija za konstipaciju, obično se ne razvija.

Pretrage

Limfocitoza, hiperprolaktinemija, hiperalbuminemija i povećane vrijednosti globulina u krvi.

Laboratorijski poremećaji koji su povezani sa tretmanom metadonom su uglavnom klinički beznačajni i ne ukazuju na fiziološki umanjene vrijednosti. Visoko abnormalne vrijednosti se javljaju zbog fizičkih oštećenja povezanih zloupotrebom droga kod pojedinaca, koja je bila u prošlosti.

Reakcije apstinencije

Nagli prekid opioida kod lica koje je fizički zavisno od njih izaziva sindrom apstinencije. Simptomi apstinencije kod opioidima zavisnih lica mogu se pojaviti nakon davanja opioidnih antagonista kao što je nalokson ili miješanih agonista i antagonista kao što je pentazocin. Neonatalni sindrom apstinencije može se pojaviti kod novorođenčadi majki zavisnih od opioida, a ta djeca po rođenju pate od simptoma odvikavanja.

Brzi ili nagli prekid uzimanja metadona rezultira sindromom apstinencije. Zbog kumulativnih efekata metadona, simptomi apstinencije nakon prestanka korištenja, u poređenju s drugim opioidnim agonistima je manje intenzivniji i može trajati duže. Simptomi su nesanica, generalizovani bolovi, curenje iz nosa, napadi kihanja, suzne oči, gubitak apetita i proliv. Simptomi apstinencije obično se pojavljuju 24 sata do 48 sati nakon prekida liječenja i bez odgovarajućeg liječenja smanjenje njihove jačine može trajati i do tri sedmice.

Simptomi apstinencije mogu se prekinuti koristeći odgovarajuće doze istog ili srodnog opioida. Tolerancija se brzo smanjuje nakon prestanka uzimanja metadona, tako da doza koju je pacijent prethodno tolerisao može biti fatalna.

Dugoročni efekti

Dugoročni efekti metadona (psihički efekti, fiziološki nedostaci i efekti na kognitivne funkcije) još nisu u potpunosti definisani. Tokom dugotrajne primjene metadona, kao za održavanje liječenja, neželjena djelovanja se smanjuju sukcesivno i postepeno tokom perioda od nekoliko sedmica, međutim, konstipacija i znojenje često ostaju.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Većina slučajeva trovanja metadonom javlja se kod pacijenata koji nisu na terapiji održavanja, kod njihove djece ili drugih članova porodice. Metadon je vrlo otrovan za svakoga ko ne podnosi (nije razvio toleranciju na) opioide; za odrasle koji ne podnose (nisu razvili toleranciju na) opioide fatalna je doza od 50 mg do 100 mg, 10 mg doza može izazvati ozbiljna trovanja i može biti fatalna za djecu.

Simptomi

Simptomi koji se javljaju nakon predoziranja slični su onima koji su uočeni kod trovanja morfinom. Javljaju se samo sa zakašnjenjem, u trajanju od 12 sati do nekoliko dana.

Znaci predoziranja su izražena depresija centralnog nervnog sistema i/ili sporo ili otežano disanje, i spori otkucaji srca. Druge česte pojave su hladna i vlažna koža, konvulzija, konvulzije, jaka vrtoglavica, izrazita pospanost, hipotenzija, nervoza ili nemir, mioza, teške mučnine i gubitak svijesti. Prijavljena je hipoglikemija. Toksična leukoencefalopatija je primjećena kod predoziranja metadonom. Nekardiogeni edem pluća je čest uzrok smrti među zavisnicima.

Terapija

Tretman se sastoji od upotrebe aktivnog uglja, ispiranja želuca, intravenske primjene naloksona koji se može ponoviti ako je to potrebno. Ako je potrebno, pacijent može dobiti kontinuiranu infuziju naloksona. Sve pacijente treba pažljivo pratiti, jer opioidni antagonisti su kratkodjelujuće supstance (jedan do tri sata). Pacijente treba pratiti najmanje šest sati nakon posljednje doze naloksona.

U slučaju nekardiogenog edema pluća, potrebna je primjena naloksona i kiseonika i, ako je potrebno, mehanička ventilacija.

Nizak krvni pritisak može biti povećan sa intravenskom infuzijom 0,9% NaCl, dopamina ili norepinefrina. U slučaju pojave konvulzija, da bi se popravila hipoksija, preporučuje se intravenska primjena benzodiazepina/barbiturata.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za tretman ovisnosti od opioida

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): N07BC02.

Metadon-hidrohlid je sintetski difenilheptan - derivat, opioidni agonist, koji djeluje prvenstveno na μ opioidnih receptora. Njegova efikasnost je oko tri do četiri puta veća od morfina.

Tačan mehanizam njegovog djelovanja nije poznat, ali vjerovatno je na osnovu inhibicije neuronske adenilat-ciklaze, stimulacije opioidnih receptora (imitiranjem enkefalina, beta-endorfina i drugih egzogenih liganada) i povećanje propusnosti za kalijum. Čini se da njegovo dejstvo mijenja brzinu oslobađanja neurotransmitera (acetilholina, norepinefrina, supstance P, dopamina).

Metadon se selektivno veže na specifične opioidne receptore u mozgu (limbički sistem, talamus, striatum, hipotalamus, srednji mozak i kičmena moždina) i time stimuliše endogeni sistem za inhibiciju bola smanjujuću provodljivost i senzitivnost za bol. Pored toga, dejstvo metadona na centralni nervni sistem se ogleda u sedaciji, respiratornoj depresiji, inhibiciji centra za kašalj, miozi, povraćanju i smanjenom

izlučivanju urina. Periferno djelovanje metadona povećava tonus glatkih mišića i na taj način usporava prolaz kroz gastrointestinalni trakt.

Analgetičko dejstvo metadona počinje oko 10 do 20 minuta nakon parenteralne injekcije i nakon približno 30 do 60 minuta nakon peroralne primjene lijeka. Maksimalno dejstvo lijeka se postiže nakon jedan do dva sata. Kod pacijenata bez razvijene tolerancije, djeluje približno četiri do šest sati; nakon ponovljenih doziranja zbog akumulacije metadona ili njegovih aktivnih metabolita efekat se produžava za pacijente na terapiji održavanja metadonom nakon oralne primjene od 22 do 48 sati. Ako nakon ponovljenog oralnog doziranja metadon počne da se akumulira, njegovo se dejstvo produžava, ali zbog razvoja tolerancije se smanjuje.

Pojedinačna doza metadona djeluje manje sedativno nego pojedinačna doza morfina. Prilikom kontinuirane primjene metadona može doći do ukrštene tolerancije za euforične efekte drugih opioidnih supstanci. Želja pacijenata za ovim supstancama stoga se smanjuje. U odnosu na druge opioidne lijekove metadon smanjuje opstipaciju i potrebu za uzimanjem laksativa.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Zbog velike razlike između pojedinaca, i farmakokinetičke osobine metadona nakon jednokratnog ili višekratnog doziranja su različite.

Apsorpcija

Metadon se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i ima dobru bioraspoloživost oko 80%. Maksimalne koncentracije nakon *per os* primjene metadona dostižu se nakon jednog sata do pet sati nakon pojedinačne doze. Početak djelovanja lijeka nakon peroralnog unošenja je od 30 do 60 minuta, maksimalno dejstvo se postiže nakon dva sata, a dužina djelovanja pojedinačne doze je od dva sata do deset sati. U poređenju sa parenteralnom primjenom lijeka, kod peroralnog davanja je odložen početak djelovanja i produženo djelovanje. Lijek ima produženo djelovanje kod onih koji su fizički zavisni od metadona. Dužina djelovanja metadona kod *per os* primjene se povećava sa ponavljanim davanjem lijeka i iznosi oko 22 do 48 sati kod pacijenata koji su na tretmanu održavanja metadonom. Predoziranje metadona uzrokuje depresorno djelovanje koje traje i od 36 do 48 sati.

Raspodjela

Metadon se dobro distribuše u mnoga tkiva, a volumen distribucije iznosi 4 L/kg. Lijek se u visokom procentu veže za proteine plazme (od 60% do 90%), i to uglavnom na α_1 -acid glikoprotein, koji je glavni protein vezivanja u plazmi. Metadon se distribuše u krvi i mozgu u nižim koncentracijama u odnosu na one koje se postignu u bubrezima, jetri, sljepini i plućima. Metadon se vrlo dobro vezuje za različite proteine, posebno u mozgu, što može objasniti njegov kumulativni efekat i spore eliminacije. Lijek prolazi kroz placentu.

Biotransformacija

Metabolizam metadona nakon oralne primjene je do četiri puta veći nego nakon intramuskularne primjene.

Metadon se metaboliše prvenstveno u jetri, odnosno N-demetilacijom, (glavni metabolit je 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpiroliden i sporedni metabolit je 2-etil-3,3-difenil-5-metilpirolidin), i zatvaranjem pirolidinskog prstena. Prema tome, ne konjugira se. Ovi metaboliti, zajedno sa nepromijenjenim metadonom izlučuju se u fecesu i urinu. Pored ovih, poznata su još dva metabolita: metadol i normetadol. Jetra je glavno skladište nepromijenjenog metadona; metadon se može deponovati u jetri i kasnije otpuštati u nepromijenjenom obliku.

Izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije metadona je vrlo različito (u trajanju od 15 do 60 sati, ali u prosjeku je 25 sati), a može biti mnogo više kao kod primjene jednokratne doze, kada je 18 sati. Nakon oralne primjene jedne doze od 15 mg u urinu u toku prva 24 sata izlučuje se 25%, još 25% u naredna 72 sata. Mala količina metadona izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku.

Metadon se eliminiše glomerularnom filtracijom i podliježe reapsorpciji u bubrezima. Urinarna ekskrecija metadona zavisi od pH urina, tako što niži pH povećava klirens lijeka i smanjuje stepen reapsorpcije.

Izlučivanje lijeka urinom je dozno zavisno i predstavlja glavni put eliminacije kad su doze veće od 55 mg dnevno. Metaboliti metadona se takođe izlučuju fecesom i u žuči. Kod nekih pacijenata, koncentracija metadona i jednog od njegovih metabolita u znoju bila je veća nego u urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost jednokratne doze metadona je ispitivana kod nekoliko životinja.

upotreba	LD ₅₀ (mg/kg tjelesne mase)	
	miševi	pacovi
oralno	70	86
intraperitonealno	35	18
supkutano	35	30
intravenski	20	11
intraduodenalno	-	38

Produžena upotreba metadona od 90 dana sa oralnim dozama od 15 mg/kg, 30 mg/kg i 60 mg/kg tjelesne mase kod miševa rezultirala je razvojem hiperaktivnosti i poremećajem ponašanja zavisno od doze. U hroničnom ispitivanju tokom 24 mjeseca (oralne doze od 15 mg/kg i 60 mg/kg tjelesne mase kod miševa, 16 mg/kg i 28 mg/kg tjelesne mase kod mužjaka pacova i 46 mg/kg i 88 mg/kg tjelesne mase kod ženki pacova), stimulacija centralnog nervnog sistema najčešće se javljala kod muških glodara. Kod pacova, dominantne morfološke promjene su uključivale kardiomiopatiju, arterijski vaskulitis, nefropatiju, degenerativne i/ili hiperplastične promjene u plućima i endokrine abnormalnosti, promjene reproduktivnog tkiva i organa za varenje.

Metadon u velikim dozama uzrokuje urođene abnormalnosti kod mrmota, hrčaka i miševa, u kojima je većina izvještaja bila o egzencefaliji i nedostacima u centralnom nervnom sistemu. Spina bifida u cervikalnom području pronađena je povremeno kod miševa. Nezatvaranje neuralne cijevi pronađeno je u pilećim embrionima. Metadon nije teratogen kod pacova i zečeva. Takođe, smanjen broj mladih je pronađen kod pacova i povećana smrtnost, zaostajanje u rastu, neurološki efekti ponašanja i smanjenje težine mozga pronađeni su kod štenaca. Smanjeno okoštavanje prstiju, prsne kosti i lobanje pronađeno je kod miševa i manji broj fetusa po leglu.

Metadon-hidrohlordid u nizu *in vivo* i *in vitro* testovima nije pokazao nikakve mutagene aktivnosti. *In vitro* testovi sastoje se od povratne indukcije mutacije kod *S. typhimurium* i *E. coli*, mitotske genske konverzije kod *Saccharomyces cerevisiae*, obnove DNA kod *E. coli* i limfoma testa L5178Y kod miševa, dok se *in vivo* testovi sastoje se od citogenetske analize ćelija koštane srži kod pacova i testa nasljednih translokacija kod miševa.

U ispitivanjima kancerogenosti kod miševa i pacova nisu zabilježene maligne bolesti povezane sa metadonom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum-benzoat (E211);
Glicerol;
Limunska kiselina, monohidrat;
Sorbitol, tečni (nekrystalizujući) (E420);
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

Tri (3) godine.

Lijek se može upotrijebiti u roku od mjesec dana nakon prvog otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

Nakon prvog otvaranja lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je tamnobraon staklena bočica, sa plastičnom kapaljkom, zatvorena sa plastičnim zatvaračem sa navojem.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa 10 ml rastvora, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Samo za oralnu primjenu.

Za pacijente na tretmanu održavanja preporučuje se da svaka doza bude razrijeđena sa vodom (ili drugom odgovarajućom tečnošću) kao zastrašivanje od zloupotrebe u injekciji (pogledati dio 4.4).

Posebne mjere pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neiskorišten lijek ili ambalažu odlagati prema lokalnim propisima za odlaganje farmaceuskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz recept napisan u dva primjerka, sa naznakom „kopija“ na drugom primjerku i sa naznačenjem rednog broja knjige evidencije o izdatom receptu.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12,
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12,
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

METADON ALKALOID, 10 mg/ml, 10ml, oralne kapi, rastvor, : 04-07.3-2-5080/22 od 01.09.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

06.03.2024.g.