SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲
Metadon HF, 10 mg/mL, oralne kapi, rastvor
INN: metadon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar oralnog rastvora (30 kapi) sadrži 10 mg metadon-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), etanol (96%), propilenglikol.
Jedan mililitar oralnog rastvora (30 kapi) sadrži 64,000 mg etanola (96%).
Jedan mililitar oralnog rastvora (30 kapi) sadrži 940,000 mg propilenglikola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, rastvor.
Bistar, bezbojan i viskozan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija zavisnosti od opijata (supresija narkotičkog apstinencijalnog sindroma).

4.2 Doziranje i način primene

Ciljevi lečenja i prekid terapije

Pre započinjanja terapije metadonom, potrebno je zajedno sa pacijentom dogovoriti strategiju lečenja, uključujući trajanje terapije i ciljeve lečenja, u skladu sa smernicama za lečenje bola. Tokom lečenja, neophodan je redovan kontakt između lekara i pacijenta, kako bi se procenila potreba za nastavkom lečenja, razmotrio prekid terapije i prilagodila doza, ukoliko je potrebno. Kada pacijentu više nije potrebna terapija metadonom, preporučuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se sprečila pojava simptoma obustave (videti odeljak 4.4). U nedostatku adekvatne kontrole bola, treba uzet u obzir moguću toleranciju i progresiju osnovne bolesti (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Preporuke za doziranje:

Odrasli: inicijalno se daje 10-20 mg (30 – 60 kapi) dnevno; doza se povećava za 10 – 20 mg dnevno sve dok se ne postigne kontrola apstinencijalnih simptoma (simptoma obustave), bez izazivanja intoksikacije (respiratorna depresija ili značajna sedacija).
Uobičajena doza je 40-60 mg (120 – 180 kapi) dnevno.
Doza se podešava zavisno od stepena zavisnosti od opijata, sa ciljem postepenog smanjivanja doze metadona.

Stariji pacijenti: ponovljene doze kod starijih ili bolesnih pacijenata mogu se primeniti samo uz poseban oprez.

Pedijatrijska populacija:
Ne preporučuje se primena metadona kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primene
Za oralnu upotrebu.

4.3 Kontraindikacije

- Respiratorna depresija, opstruktivna bolest disajnih puteva. Ne preporučuje se primena u toku akutnog napada astme.
- Akutni alkoholizam (videti odeljak 4.5);
- Istovremena primena sa inhibitorima monoaminooksidaze (MAO), uključujući moklobemid, ili tokom 2 nedelje od prekida terapije MAO inhibitorima (videti odeljak 4.5);
- Zavisnost od neopioidnih lekova;
- Ne preporučuje se upotreba tokom porođaja, jer se zbog produženog delovanja povećava rizik od neonatalne depresije;
- Metadon nije pogodan za primenu kod dece (ozbiljan rizik od toksičnosti);
- Preosetljivost na aktivnu supstancu (metadon) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Povišeni intrakranijalni pritisak (dalje povećanje intrakranijalnog pritiska – videti odeljak 4.8: oštećen refleks zenica) ili povreda glave;
- Feohromocitom;
- Rizik od paralitičkog ileusa (uključujući gastrointestinalnu hipotoniju izazvanu lekovima).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tolerancija i zavisnost se mogu javiti kao i pri primeni morfina, mada se smatra da metadon ima veći depresivni uticaj na respiratorni sistem i manji sedativni uticaj od ekvi-analgetske doze morfina. Toksične doze su veoma varijabilne, redovna primena dovodi do tolerancije. Edem pluća je česta posledica predoziranja, dok osobina metadona da oslobađa histamin u zavisnosti od doze može se uzeti u obzir kod nekih slučajeva pojave urtikarije i pruritusa povezanih sa primenom metadona. Metadon može dovesti do povećanja intrakranijalnog pritiska.

Neželjena dejstva koja se ređe javljaju kod pacijenata koji se leče od zavisnosti od opioida su sledeća:

a) Prijavljeno je da je jedan broj pacijenata zavisnih od heroina preminuo u roku od nekoliko dana od početka programa održavanja metadonom. Dokazi o hroničnom perzistentnom hepatitisu otkriveni su kod deset pacijenata koji su bili na heroinu, i preminuli su u roku od 2-6 dana od početka terapije metadonom. Prosečna propisana doza u trenutku smrti bila je oko 60 mg. Pretpostavlja se da su ove iznenadne smrti mogle nastati kao posledica akumulacije metadona tokom nekoliko dana, što je rezultiralo smrću usled komplikacija kao što su srčane aritmije ili kardiovaskularni kolaps jer metadon, poput dekstropropoksifena, ima aktivnost stabilizacije membrane i može blokirati provodljivost nerva.
S obzirom na mogućnost smanjenja klirensa i povećanih vrednosti u plazmi, preporučuje se da se pre terapije održavanja metadonom urade testovi za ispitivanje funkcije jetre i testovi urina i da se koriste manje početne doze metadona.

b) Dokazi pojave insuficijencije nadbubrežne žlezde su pronađeni kod pacijenata koji su dugotrajno koristili metadon. Prijavljeni su nalazi koji su u skladu sa nedostatkom proizvodnje ACTH i naknadnom sekundarnom insuficijencijom nadbubrežne žlezde i metadonom izazvanom primarnom hipofunkcijom kore nadbubrežne žlezde.

c) Nekontrolisani (izmenjeni) pokreti koji uključuju gornje ekstremitete, torzo i mehanizme govora su prijavljeni kod 25-godišnjeg muškarca koji je primao terapiju održavanja metadon-hidrohloridom (45-60

mg/dan) tokom 2 godine. Prestanak uzimanja metadona doveo je do potpunog ublažavanja izmenjenih pokreta bez ponavljanja tokom narednih osam meseci.

d) Utvrđeno je da je funkcija sekundarnih polnih organa značajno oštećena kod 29 muškaraca učesnika programa održavanja metadonom. Zapremina ejakulata i sekrecija prostate i semenih vezikula kod pacijenata koji su bili na terapiji održavanja metadonom (prosečna dnevna doza 66,9 mg) smanjene su za preko 50% u poređenju sa 16 pacijenata na heroinu i 43 kontrolne grupe bez opioida. Koncentracije testosterona u serumu su takođe bile približno 43% manje kod pacijenata na terapiji metadonom. Dok je broj spermatozoida korisnika metadona bio više nego dvostruko veći od kontrolne vrednosti, što odražava nedostatak razblaženja sperme sekundarnim lučenjem polnih organa, pokretljivost sperme kod ovih pacijenata bila je znatno manja od uobičajene.

Metadon treba primenjivati uz veliki oprez kod pacijenata sa astmom, konvulzivnim poremećajima, smanjenom respiratornom rezervom, hipotenzijom, hipotireoidizmom ili hiperplazijom prostate. U slučajevima oštećenja funkcije jetre ili bubrega, upotrebu metadona treba izbegavati ili davati u smanjenim dozama.

Oprez je potreban kod pacijenata sa poremećajima funkcije jetre ili bubrega.

Potreban je poseban oprez ukoliko se ponovljene doze metadona primenjuju kod starijih ili bolesnih pacijenata.

Poremećaji upotrebe opioida (zloupotreba i zavisnost)

Metadon je opioid, narkotički analgetik (koristi se za uklanjanje bolova) koji izaziva zavisnost i njegova primena je regulisana *Zakonom o psihoaktivnim kontrolisanim supstancama*.
Metadon ima dugo poluvreme eliminacije i zbog toga može da se akumulira. Pojedinačna doza koja dovodi do olakšanja simptoma, ukoliko se ponavlja svakog dana, može da dovede do akumulacije leka i kao posledica toga može doći do smrtnog ishoda.
Tolerancija i zavisnost se mogu javiti kao i kod primene morfina.

Kao i kod drugih opioida, kod ponavljane primene metadona može se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička zavisnost.

Kada se koristi za lečenje bola, ponovljena primena metadona može dovesti do Poremećaja uzimanja opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Veća doza i duže trajanje lečenja opioidima može povećati rizik od razvoja OUD-a.
Pre početka lečenja metadonom, kao i tokom lečenja, ciljeve lečenja i plan prekida lečenja treba dogovoriti sa pacijentom (videti odeljak 4.2). Pre i tokom lečenja pacijenta takođe treba obavestiti o rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, pacijente treba savetovati da se obrate svom lekaru.

Zloupotreba ili pogrešna primena metadona mogu dovesti do predoziranja i/ili smrtnog ishoda.
Rizik od razvoja OUD-a je povećan kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom anamnezom (roditelji ili braća, i sestre), kod neadekvatne upotrebe različitih supstanci (uključujući, zloupotrebu alkohola), kod aktivnih pušača ili kod pacijenata sa drugim poremećajima mentalnog zdravlja u anamnezi (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Kod pacijenata će biti potrebno praćenje znakova ponašanja traženja leka tokom terapije (npr. prerani zahtevi za dodatnom količinom leka). Ovo uključuje praćenje pacijenata koji istovremeno uzimaju opioide i psihoaktivne lekove (kao što su benzodiazepini). Za pacijente sa znacima i simptomima OUD-a, treba razmotriti konsultaciju sa specijalistom za bolesti zavisnosti.

Treba uzeti sveobuhvatnu anamnezu pacijenta kako bi se uzeli u obzir lekovi koji se istovremeno koriste, uključujući lekove koji se izdaju bez recepta, kao i prošla i sadašnja medicinska i psihijatrijska stanja. Pacijenti mogu otkriti da je lečenje manje efikasno uz hroničnu upotrebu i mogu izraziti potrebu za povećanjem doze kako bi se postigao isti nivo kontrole bola kao što je bio prvobitno postignut. Pacijenti takođe mogu dopuniti

svoju terapiju dodatnim lekovima protiv bolova. To mogu biti znaci da se kod pacijenta razvija tolerancija. Rizici razvoja tolerancije treba da se objasne pacijentu.

Sindrom obustave leka
Pre početka terapije bilo kojim opioidima, trebalo bi da se razgovara sa pacijentima kako bi se uspostavio plan obustave za završetak terapije metadonom.
Kada se koristi kao supstituciona ili terapija održavanja, odluka da se pacijent zadrži na dugotrajnoj terapiji opioidom treba da bude zajednički dogovorena između lekara i pacijenta uz preglede u redovnim intervalima (obično najmanje na tri meseca, u zavisnosti od kliničkog napretka).

Sindrom obustave leka može se javiti prilikom naglog prekida terapije ili prilikom smanjenja doze. Kada pacijentu više nije potrebna terapija prekid terapije treba izvršiti postepenim smanjenjem doze kako bi se simptomi obustave sveli na minimum.

Sindrom obustave od opioidnih lekova karakteriše neki ili svi od sledećih simptoma: nemir, suzenje, rinoreja, zevanje, znojenje, jeza, mijalgija, midrijaza i palpitacije. Mogu se razviti i drugi simptomi uključujući razdražljivost, uznemirenost, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost, nesanicu, anoreksiju, grčeve u stomaku, mučninu, povraćanje, dijareju, povećan krvni pritisak, povećanu brzinu disanja ili otkucaja srca.

Ako žene uzimaju ovaj lek tokom trudnoće, postoji rizik da će njihova novorođenčad doživeti neonatalni sindrom obustave.

Hiperalgezija
Pacijenti na dugotrajnoj terapiji opioidima za analgeziju mogu imati povećan bol dijagnostikovan kao hiperalgezija. Ovo može biti kvalitativno i anatomski različito od bola povezanog sa progresijom bolesti ili probojnog bola koji je rezultat razvoja tolerancije na opioide. Bol povezan sa hiperalgezijom ima tendenciju da bude difuzniji od prethodnog bola i manje definisan po kvalitetu. Simptomi hiperalgezije mogu se povući smanjenjem doze opioida.

Respiratorna depresija
Zbog spore akumulacije metadona u tkivima, respiratorna depresija ne mora biti potpuno očigledna u toku 1 - 2 nedelje nakon početka terapije. Može doći doći do egzacerbacije astme usled oslobađanja histamina. Ne preporučuje se istovremena terapija sa drugim lekovima sa depresornim delovanjem na CNS zbog mogućnosti izazivanja depresije CNS-a i respiratorne depresije (videti takođe odeljak 4.5 Interakcije).

Poremećaj funkcije jetre
Potreban je oprez, jer metadon može da pogorša porto-sistemsku encefalopatiju kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Kao i drugi opioidi, metadon može da izazove tešku konstipaciju, koja posebno može da bude opasna kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga treba rano primeniti mere prevencije konstipacije.

Metadon moze da izazove poremećaje u radu bilijarnog trakta.

Adrenokortikalna insuficijencija
Opioidni analgetici mogu izazvati reverzibilnu adrenokortikalnu insuficijenciju, što zahteva praćenje i terapiju nadoknade glukokortikoidima. Simptomi adrenokortikalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, vrtoglavicu ili nizak krvni pritisak.

Smanjene vrednosti polnih hormona i povećane vrednosti prolaktina
Dugotrajna primena opioidnih analgetika može biti povezana sa smanjenim vrednostima polnih hormona i povećanim vrednostima prolaktina. Simptomi uključuju smanjeni libido, impotenciju ili amenoreju.

Hipoglikemija
Uočena je hipoglikemija u sklopu predoziranja metadonom ili povećanja doze. Tokom povećanja doze preporučuje se redovno praćenje koncentracije šećera u krvi (videti odeljak 4.8 i odeljak 4.9).

Pedijatrijska populacija
Deca su osetljivija od odraslih i intoksikacija može nastati nakon unosa male doze metadona. Da bi se izbegla ovakva intoksikacija nakon slučajno uzete doze, metadon kod kuće treba čuvati na bezbednom mestu van domašaja dece.
S obzirom na to da postoji rizik od izražene respiratorne depresije kod novorođenčadi i zbog nedovoljno publikovanih podataka o upotrebi kod dece, metadon se ne preporučuje kod osoba mlađih od 18 godina (videti odeljke 4.2 i 5.2).
Postoje izveštaji da su se kod novorođenčadi koja su bila izložena metadonu tokom trudnoće razvili poremećaji vida, uključujući smanjenu oštrinu vida, strabizam i nistagmus. Uzročna veza sa metadonom nije utvrđena, jer bi i drugi faktori kao što su drugi lekovi uzeti tokom trudnoće (npr. benzodiazepini), unos alkohola i lekovi koji su se koristili za lečenje sindroma neonatalne apstinencije (npr. fenobarbital), mogli da igraju ulogu u nastanku navedenih neželjenih reakcija. Međutim, postoje dovoljni dokazi koji ukazuju na to da je povezanost moguća i stoga ovaj rizik treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluka o propisivanju.

Druga upozorenja
Metadon, kao i drugi opijati, ima potencijal da poveća intrakranijalni pritisak posebno ukoliko je on već povišen.

Metadon treba oprezno koristiti kod pacijenata sa astmom u istoriji bolesti (videti odeljak 4.3), konvulzivnim oboljenjima, smanjenom disajnom rezervom, hipotireoidizmom, adrenokortikalnom insuficijencijom, hiperplazijom prostate, hipotenzijom, šokom, inflamatornom ili opstruktivnom bolešću creva ili miastenijom gravis. U slučajevima oštećenja jetre ili bubrega, upotrebu metadona treba izbegavati ili primeniti u smanjenim dozama.

Slučajevi produženog QT intervala i *torsades de pointes* prijavljeni su u toku lečenja metadonom, posebno pri primeni velikih doza (većih od 100 mg/dan). Metadon treba oprezno propisivati kod pacijenata sa rizikom od produženog QT intervala npr. u sledećim slučajevima:
- poremećaji sprovođenja srčanih impulsa u anamnezi
- uznapredovala bolest srca ili ishemijska bolest srca
- oboljenje jetre
- slučajevi naprasne smrti u porodičnoj anamnezi
- poremećaji elektrolita, tj. hipokalemija, hipomagnezemija
- istovremena primena lekova koji imaju potencijal za produženje QT intervala
- istovremena primena lekova koji mogu da izazovu poremećaje elektrolita
- istovremena primena inhibitora P450 CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji imaju faktore rizika za produženi QT interval ili koji istovremeno primaju lekove koji mogu da produže QT interval, preporučuje se praćenje EKG nalaza pre terapije metadonom i nakon stabilizacije doze.
Praćenje EKG nalaza se preporučuje kod pacijenata bez faktora rizika za produženi QT interval, i to pre povećanja doze iznad 100 mg/dan, kao i 7 dana nakon povećanja.

Oprez je potreban kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove sa depresornim delovanjem na CNS.

Rizik od istovremene primene lekova sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena metadona i sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene primene metadona i lekova sa sedativnim dejstvom treba da bude ograničeno samo za pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. U tom slučaju, treba primeniti najmanju efektivnu dozu lekova, a trajanje terapije treba da bude što kraće.

Stanje pacijenata treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Preporučuje se da se pacijenti ili njihovi negovatelji obaveste o mogućim rizicima pojave ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Poremećaji disanja u vezi sa spavanjem
Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneu za vreme spavanja (engl. *central sleep apnoea,* CSA) i hipoksemiju vezanu za spavanje. Upotreba opioida povećava rizik od CSA u zavisnosti od doze. Kod pacijenata koji imaju CSA, treba razmisliti o smanjenju ukupne doze opioida.

Informacije o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži 96 vol % etanola (alkohola), odnosno manje od 384 mg po dozi, što odgovara 7,68 mL piva, odnosno 3,25 mL vina po dozi. Štetan je za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visokorizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Ovaj lek sadrži 940 mg propilenglikola u mL rastvora. Iako nije dokazano da propilenglikol izaziva reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni kod životinja, ni kod ljudi, može dospeti do fetusa i pronađen je u majčinom mleku. Kao posledica, primenu propilenglikola kod trudnica ili dojilja treba razmatrati od slučaja do slučaja. Medicinski nadzor potreban je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, jer su prijavljeni različiti štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su poremećaj funkcije bubrega (akutna tubularna nekroza), akutna insuficijencija bubrega i poremećaj funkcije jetre.

Ovaj lek sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori MAO
Kontraindikovana je istovremena primena sa MAO inhibitorima (videti odeljak 4.3), jer ovi lekovi mogu da produže i intenziviraju respiratornu depresiju koju izaziva metadon.

Lekovi sa depresornim delovanjem na CNS
Anestetici, hipnotici (uključujući benzodiazepine, hloral hidrat i hlormetiazol), anksiolitici, sedativi, barbiturati, fenotiazini, neki drugi jaki sedativi i triciklični antidepresivi mogu da povećaju opšti depresorni efekat metadona kod njihove istovremene primene (videti odeljak 4.4). Antipsihotici mogu da povećaju sedativne efekte i hipotenzivne efekte metadona. Prilikom istovremene primene opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina), povećava se rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrtnog ishoda.

Metadon može da poveća nivo dezipramina 2 puta.

Postoje izveštaji da antidepresivi (npr. fluvoksamin i fluoksetin) mogu da povećaju koncentraciju metadona u serumu.

Alkohol može da poveća sedativne i hipotenzivne efekte metadona i da poveća respiratornu depresiju.

Kanabidiol
Istovremena primena kanabidiola i metadona, može dovesti do povećanja koncentracije metadona u plazmi.

Serotonergički lekovi
Serotoninski sindrom se može javiti pri istovremenoj primeni metadona i petidina, inhibitora monoamino-oksidaze (MAO) i serotoninskih agenasa kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklični antidepresivi. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne poremećaje i / ili gastrointestinalne simptome.

Antagonisti H_2 receptora
Antagonisti histaminskih H_2 receptora kao što je cimetidin mogu da smanje vezivanje metadona za proteine plazme i da samim tim povećaju njegovo opijatno delovanje.

Antibiotici
Rifampicin: Kod istovremene primene sa rifampicinom smanjuje se koncentracija metadona u plazmi i povećava urinarna ekskrecija metadona. Može biti neophodno prilagođavanje doze metadona.

Ciprofloksacin: Koncentracija metadona u plazmi može biti povećana kod istovremene primene sa ciprofloksacinom zbog inihibicije enzima CYP1A2 i CYP3A4. Može doći do smanjenja koncentracije ciprofloksacina u plazmi. Istovremena primena može dovesti do sedacije, konfuzije i respiratorne depresije.

Eritromicin: Teoretski može doći do povećanja koncentracije metadona u plazmi zbog usporenja njegovog metabolizma.

Antigljivični lekovi: Flukonazol, vorikonazol i ketokonazol - mogu da povećaju koncentraciju metadona u plazmi zbog usporenja njegovog metabolizma.

Antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon)
Dolazi do indukcije metabolizma metadona uz rizik od pogoršavanja sindroma obustave. Treba razmotriti prilagođavanje doze metadona.

pH urina
Lekovi koji acidifikuju ili alkalinizuju urin mogu da promene klirens metadona, jer se on povećava pri kiselom, a smanjuje pri alkalnom pH urina.

Analgetici iz grupe opioidnih agonista
Aditivno dejstvo na depresiju CNS-a, respiratornu depresiju i hipotenziju.

Opioidni antagonisti
Nalokson i naltrekson antagonizuju analgetičko dejstvo metadona i njegovo depresorno dejstvo na respiratorni sistem i CNS i mogu brzo precipitirati pojavu apstinencijalnih simptoma (simptoma obustave) (videti odeljak 4.9). Slično tome, buprenorfin i pentazocin mogu da precipitiraju simptome obustave.

Antiretrovirusni lekovi kao što su nevirapin, efavirenz, nelfinavir, ritonavir, abakavir
Na osnovu poznatog metabolizma metadona, ovi lekovi mogu da smanje koncentracije metadona u plazmi ubrzanjem njegovog metabolizma u jetri. Metadon može da poveća koncentraciju zidovudina u plazmi. Narkotički sindrom obustave je prijavljen kod pacijenata koji su bili lečeni nekim antiretrovirusnim lekovima i metadonom u isto vreme. Pacijenti koji su na terapiji održavanja metadonom, a započinju antiretrovirusnu terapiju, treba da budu praćeni zbog eventualne pojave simptoma obustave uz odgovarajuće prilagođavanje doze.

Ciklizin i drugi sedativni antihistaminici
Mogu da imaju aditivno psihoaktivno delovanje; antimuskarinski efekti kod primene velikih doza.

Drugi lekovi
Metadon može da deluje na druge lekove kao posledica smanjenog gastrointestinalnog motiliteta.

Test na trudnoću
Metadon može da utiče na test urina na trudnoću.

Inhibitori citohroma P4503A4
Klirens metadona je smanjen kod istovremene primene sa lekovima koji inhibiraju aktivnost CYP3A4, kao što su neki antiretrovirusni lekovi, makrolidni antibiotici, cimetidin i antigljivični lekovi iz grupe azola (zbog toga što se metabolizam metadona odvija preko izoenzima CYP3A4).

Kantarion (*Hypericum perforatum*)
Može da smanji koncentraciju metadona u plazmi.

Sok od grejpfruta
Postoji nekoliko nezvaničnih izveštaja o povećanim koncentracijama metadona u plazmi zbog usporenog metabolizma metadona.

Lekovi koji utiču na pražnjenje želuca
Domperidon i metoklopramid mogu da ubrzaju početak, ali ne i stepen resorpcije metadona smanjujući efekat usporenog pražnjenja želuca pod dejstvom opioida. Obrnuto, metadon može da antagonizuje efekat domperidona/metoklopramida na gastrointestinalnu aktivnost.

Antiaritmici
Metadon usporava resorpciju meksiletina.

Metadon i produženje QT intervala
Kod pacijenata koji uzimaju lekove koji utiču na sprovođenje impulsa u srcu ili lekove koji mogu da poremete ravnotežu elektrolita postoji rizik od kardioloških događaja, ukoliko se primenjuju u isto vreme sa metadonom (videti odeljak 4.4).

Alfa-adrenergički blokatori sa centralnim delovanjem
Kada se metadon primenjuje istovremeno sa alfa-adrenergičkim blokatorima sa centralnim delovanjem (lofeksidin i klonidin) postoji povećan rizik od hipotenzije, kognitivnih efekata i EKG promena (uključujući produženje PR i QT intervala).

Sedativni lekovi kao što su benzodiazepini ili slični lekovi
Istovremena primena opioida sa lekovima sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog dejstva na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Metamizol
Istovremena primena metadona sa metamizolom, koji je induktor metaboličkih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može uzrokovati smanjenje koncentracije metadona u plazmi i potencijalno smanjiti njegovu kliničku efikasnost. Zbog toga se savetuje oprez kada se istovremeno primenjuju metamizol i metadon; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i / ili koncentraciju leka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dokaza o bezbednosti primene metadona tokom trudnoće. Treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika pre primene metadona kod trudnica zbog mogućih neželjenih dejstava na fetus i novorođenče uključujući respiratornu depresiju, malu telesnu masu na rođenju, sindrom obustave novorođenčeta i povećanu stopu mrtvorođenosti. Međutim, primena metadona nije povezana sa kongenitalnim malformacijama.

Ukoliko dođe do pojave simptoma obustave može biti neophodno da se poveća doza metadona. Tokom trudnoće zabeležen je povećani klirens i smanjenje koncentracije metadona u plazmi.

Redovna upotreba tokom trudnoće može izazvati zavisnost od leka kod fetusa, što dovodi do sindroma obustave kod novorođenčeta.
Ako je potrebna upotreba opioida tokom dužeg perioda u toku trudnoće, treba obavestiti pacijenta o riziku od nastanka neonatalnog sindroma obustave opioida i osigurati dostupnost odgovarajuće terapije.

Tokom porođaja postoji rizik od staze u želucu i aspiracione pneumonije porodilje i fetalni distres. Metadon se ne sme primenjivati tokom porođaja (videti odeljak 4.3).
Primena tokom porođaja može da uspori disanje kod novorođenčeta i antidot za dete treba da bude lako dostupan.

Dojenje
Metadon se izlučuje u mleko dojilje u maloj količini.
Prilikom donošenja odluke o preporuci dojenja treba uzeti u obzir savete kliničkih specijalista i treba razmotriti da li je žena na stabilnoj dozi održavanja metadonom ili koristi bilo koje druge nedozvoljene supstance. Ako se razmatra dojenje, doza metadona treba biti što je moguće manja. Lekari treba da savetuju dojilje da prate odojče zbog eventualne pojave sedacije i poteškoća sa disanjem, kao i da odmah potraže medicinsku pomoć ako se to dogodi. Iako količina metadona izlučenog u majčino mleko nije dovoljna za potpuno suzbijanje simptoma obustave kod odojčadi, ipak može umanjiti ozbiljnost neonatalnog sindroma obustave. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno, jer naglo prekidanje može pojačati simptome obustave kod odojčadi.

Potrebna je angažovanost akušerskog i pedijatrijskog osoblja sa iskustvom u lečenju ovih pacijenata.
Ukoliko se proceni da je potrebno nastaviti dojenje, doza metadona treba da bude što je moguće manja, a odojče treba pratiti da bi se izbegla sedacija. Kod odojčadi se može razviti fizička zavisnost i ispoljiti simptomi obustave.

Izveštaji o poremećajima vida prijavljeni su kod novorođenčadi nakon izlaganja metadonu tokom trudnoće. Iako su prisutni i drugi faktori, postoji dovoljno dokaza koji ukazuju na to da je povezanost moguća (videti odeljak 4.4).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Metadon ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti. Može izazvati pospanost i smanjenu pažnju. Vremenski period nakon koga se ove aktivnosti mogu ponovo bezbedno obavljati je individualan i određuje ga lekar. Za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilom, niti rad na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva metadona su slična kao kod drugih opioida i to su najčešće mučnina i povraćanje, sa učestalošću od oko 20% pacijenata na vanbolničkom lečenju, gde je medicinsko praćenje često nezadovoljavajuće.

Najozbiljnije neželjeno dejstvo metadona je respiratorna depresija, do koje može doći u fazi stabilizacije terapije. Prijavljeni su apneja, šok i srčani zastoj.

Neželjena dejstva navedena u nastavku su rangirana prema učestalosti javljanja i klasama sistema organa. Ove reakcije se češće javljaju kod osoba koje nisu razvile toleranciju na opioidne analgetike. Grupisanje neželjenih dejstava prema učestalosti vršeno je na sledeći način: veoma česta (≥1/10); česta (≥1/100 do <1/10), povremena (≥1/1000 do <1/100), retka (≥1/10000 do <1/1000), veoma retka (<1/10000) i neželjena dejstva nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa (MedDRA)	**Učestalost**	**Neželjeno dejstvo**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznata učestalost	Reverzibilna trombocitopenija je prijavljena kod pacijenata sa opioidnom zavisnošću i hroničnim hepatitisom
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Zadržavanje tečnosti
	Nepoznata učestalost	Anoreksija, hipokalemija, hipomagnezemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Euforija, halucinacije
	Povremeno	Disforija, zavisnost, uznemirenost, nesanica, dezorijentacija, smanjen libido
	Nepoznata učestalost	Zavisnost od leka (videti odeljak 4.4)

Poremećaji nervnog sistema	Često	Sedacija
	Povremeno	Glavobolja, sinkopa
Poremećaji oka	Često	Zamućen vid, mioza, suve oči
	Nepoznata učestalost	Nistagmus, strabizam, smanjena oštrina vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Retko	Bradikardija, palpitacije, slučajevi produženog QT intervala i „*torsade de pointes*“ koji se naročito javljaju pri terapiji velikim dozama metadona
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Naleti crvenila lica, hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Plućni edem, pogoršanje astme, suva sluzokoža nosa, respiratorna depresija posebno kod primene velikih doza
	Nepoznata učestalost	Sindrom centralne apnee u snu
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, povraćanje
	Često	Konstipacija
	Povremeno	Kserostomija, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Diskinezija žučnih puteva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Prolazni osip, znojenje
	Povremeno	Svrab, urtikarija, druga vrsta osipa i u vrlo retkim slučajevima urtikarija sa krvarenjem
Endokrini poremećaji	Nepoznata učestalost	Povećano lučenje prolaktina kod dugotrajne primene Hipoadrenalizam, hipogonadizam
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Retencija urina, antidiuretski efekat
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Smanjena potencija, galaktoreja, dismenoreja, amenoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Umor, pospanost
	Povremeno	Edem donjih ekstremiteta, astenija, edem, hipotermija, sindrom obustave leka
Ispitivanja	Često	Povećanje telesne mase

*Vizuelni efekti su prijavljeni kod odojčadi i dece izloženih metadonu tokom trudnoće.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima predoziranja i osigurati da su porodica i prijatelji takođe svesni ovih znakova i da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave.

Simptomi
Znaci ozbiljnog predoziranja uključuju respiratornu depresiju, izrazitu pospanost koja napreduje do stupora ili kome, maksimalno sužene zenice, mlitavost skeletne muskulature, hladnu i lepljivu kožu i ponekad bradikardiju i hipotenziju. U slučaju teškog predoziranja, naročito kod intravenske primene, može doći do pojave apnee, cirkulatornog kolapsa, srčanog aresta i smrti. Prijavljena je pojava hipoglikemije.

Toksična leukoencefalopatija je primećena kod predoziranja metadonom.

Lečenje
Treba obezbediti prohodnost disajnih puteva uz asistiranu ili kontrolisanu ventilaciju.
Može biti potrebna primena opioidnog antagoniste pri čemu treba imati u vidu da je metadon dugodelujući depresor (36-48 sati), dok su opioidni antagonisti kratkog dejstva (1-3 sata), pa se njihova primena mora ponavljati po potrebi.
Praćenje stanja pacijenta i suportivna terapija moraju se nastaviti 36-48 sati.

Antagonista se ne sme primeniti ako nema klinički značajne respiratorne ili kardiovaskularne depresije.

Nalorfin (0,1 mg/kg) ili levalorfan (0,02 mg/kg) se mogu primeniti intravenski što je pre moguće i po potrebi ponavljati na svakih 15 minuta.

Po potrebi treba primeniti kiseonik, intravensku nadoknadu tečnosti, vazopresore i ostale suportivne mere.

Kod osoba kod kojih postoji fizička zavisnost od narkotika, primena uobičajene doze opioidnih antagonista će precipitirati akutni sindrom obustave leka; treba izbeći njihovu primenu kod ovih pacijenata ukoliko je moguće, ali ako je terapija antagonistima neophodna u cilju lečenja teške respiratorne depresije, treba ih primeniti uz izuzetan oprez.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem; lekovi koji se upotrebljavaju u opioidnoj zavisnosti.
ATC kod: N07BC02

Metadon je opioidni agonist koji deluje uglavnom na μ (mi) receptore. Analgetska aktivnost racemata se skoro u potpunosti zasniva na dejstvu L-izomera, koji je bar 10 puta snažniji analgetik od D-izomera. D-izomer nema značajno dejstvo na respiratornu depresiju, ali ima antitusičko dejstvo. Metadon ispoljava izvestan stepen agonističkog dejstva i na κ (kapa) i σ (sigma) opioidne receptore. Na taj način dolazi do pojave analgezije, depresije disanja, supresije kašlja, nauzeje i povraćanja (putem delovanja na hemoreceptorske *trigger* zone) i konstipacije. Dejstvom na nukleus okulomotornog nerva i moguće na opioidne receptore u pupilarnim mišićima, dolazi do suženja zenica. Svi ovi efekti su reverzibilni pod dejstvom naloksona, koji ima pA_2 vrednost sličnu kao kod njegovog antagonizma morfina. Kao i većina baznih lekova, metadon ulazi u mastocite i oslobađa histamin neimunološkim mehanizmom. Izaziva sindrom zavisnosti morfinskog tipa.

5.2 Farmakokinetički podaci

Metadon je jedan od najliposolubilnijih opioida, brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, ali podleže izraženom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru. Vezuje se za albumin i druge proteine plazme i za tkivne

proteine (verovatno lipoproteine); koncentracija u plućima, jetri i bubrezima je značajno veća od koncetracije u krvi.

Farmakokinetika metadona nije uobičajena, jer se on u velikoj meri vezuje za proteine tkiva i dolazi do veoma sporog prelaska između određenih tkivnih depoa i plazme. Kod intramuskularne doze od 10 mg, maksimalne koncetracije u plazmi od 75 mikrograma /L postižu se u toku jednog sata. Kod redovnog uzimanja oralnih doza od 100 – 120 mg/dan koncentracije u plazmi se povećavaju od minimalnih vrednosti (oko 500 mikrograma/L) do maksimalnih (900 mikrograma/L) za 4 sata. Značajne varijacije koncentracije u plazmi se uočavaju kod zavisnih osoba na stabilnim dozama metadona, bez pratećih simptoma. Metadon se izlučuje u znoj i može se naći u pljuvačci i u velikim koncentracijama u želudačnom soku. Koncentracija u krvi pupčanika je oko polovine koncentracije kod majke.

Nakon primene pojedinačne oralne doze poluvreme eliminacije je 12 – 18 (srednja vrednost 15) sati, što delimično odražava njegovu distribuiciju u tkivne depoe, kao i metabolički i renalni klirens. Kod redovnog doziranja tkivni depoi su već delimično popunjeni pa se poluvreme eliminacije produžava na 13 – 47 (prosečno 25) sati, što odražava samo klirens. U toku prvih 96 sati nakon primene, 15 – 60% se izlučuje urinom i, kako se doza povećava, sve veći procenat nepromenjenog metadona se može naći u urinu. Zakišeljavanje urina može da poveća renalni klirens najmanje 3 puta i samim tim značajno smanji poluvreme eliminacije.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije relevantno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

- metilparahidroksibenzoat
- propilparahidroksibenzoat
- etanol 96%
- propilenglikol

6.2 Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 10 dana na temperaturi do 25° C.

6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za rok upotrebe i uslove čuvanja nakon prvog otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla smeđe boje (staklo hidrolitičke otpornosti III) od 10 mL, zatvorena kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE) preko koje se nalazi zatvarač od polietilena visoke gustine (HDPE).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa kapaljkom i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000170916 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.01.1992.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.