

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HEPTANON[®] 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg metadonijevega klorida.

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 2,83 mg (0,12 mmol) natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

HEPTANON[®] 10 mg/ml raztopina za injiciranje je bistra, brezbarvna, sterilna vodna raztopina metadonijevega klorida.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Heptanon[®] raztopina za injiciranje je indicirano za zdravljenje hudih bolečin, ki jih ni moč ublažiti z neopioidnimi analgetiki (bolečine pri terminalno bolnih bolnikih, žolčne in ledvične kolike, pooperativna in postravmatska bolečina, bolečina pri akutnem miokardnem infarktu).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: intramuskularna ali subkutana aplikacija.

Velikost odmerkov in pogostost odmerjanja je potrebno prilagoditi individualnemu bolniku glede na jakost bolečine, zdravstveno stanje, spremljajoče zdravljenje in bolnikov odgovor.

Priporočeni odmerki za analgezijo so od 2,5 mg do 10 mg s.s ali i.m. vsakih 4 do 6 ur glede na jakost bolečine. Običajni odmerki so od 5 mg do 10 mg vsakih 6 do 8 ur. Odmerek se lahko zveča na 80 mg metadona ali več dnevno.

Zdravilo Heptanon[®] je kontraindicirano pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter ali ledvic

Pri predpisovanju metadona bolnikom z okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Starostniki

Pri starostnikih in oslabeledih ter hudo bolnih bolnikih ter bolnikih z motnjami dihanja je potrebna previdnost, saj so lahko občutljivi za učinke metadona, zato se zaradi nevarnosti depresije dihanja priporoča nižje odmerke. Ker so omenjeni bolniki bolj občutljivi tudi za analgetično delovanje metadona, že manjši odmerki ali daljši razmaki med odmerki zagotovijo učinkovito analgezijo.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije:

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- depresija dihanja, obstruktivna bolezen dihal, sočasna uporaba zaviralcev MAO ali uporaba v času dveh tednov po prekinitvi zdravljenja z zaviralci MAO;
- bolniki, ki so odvisni od neopioidnih drog;
- uporaba med akutnim napadom astme;
- uporaba med porodom. Dolgotrajno delovanje poveča tveganje za neonatalno depresijo;
- metadon ni primeren za otroke.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Metadon lahko izzove ortostatsko hipotenzijo, zato mora bolnik iz ležečega ali sedečega položaja vstati počasi.

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pljučnim srcem, hipoksijo ali hiperkapnijo je potrebna previdnost zaradi nevarnosti hujše depresije dihanja.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z intrakranialnimi lezijami, hipotirozo, benigno prostatično hipertrofijo, strikturo uretre, preobčutljivostjo za narkotične analgetike in Addisonovo boleznijo.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo težave z zasvojenostjo (alkohol, droge, zdravila) ali so hudo oslabeledi, izčrpani in prizadeti.

Dolgotrajno zdravljenje z metadonom lahko povzroči odvisnost. Da se po dolgotrajnem zdravljenju izogne abstinenčnemu sindromu, je potrebno postopno zmanjševanje odmerkov.

Zaradi avtoindukcije mikrosomskih encimov jeter se po dolgotrajnem zdravljenju presnova metadona okrepi, zato se razvije toleranca. Prvi znak tolerance je skrajšan čas analgezije.

Sočasno s toleranco na analgetični učinek se pojavi toleranca tudi na depresijo dihanja.

Pri previdnem povečanju odmerka do ustrezne stopnje analgezije se nevarnost depresije dihanja običajno ne poveča.

Pri bolnikih z drisko zaradi ulceroznega kolitisa, povzročenega z antibiotiki, ali drisko zaradi zastrupitve ter s hudim vnetnim obolenjem debelega črevesa se metadona ne priporoča.

Metadon se ne priporoča tudi bolnikom z akutnim abdomnom, ker lahko prikrije simptome in tako onemogoči postavitev diagnoze.

Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebno prilagoditi odmerek metadona.

Metadon (tudi v majhnih odmerkih) predstavlja ob slučajnem zaužitju veliko nevarnost za otroke.

Uporaba med akutnim napadom astme se ne priporoča.

Športniki ne smejo uporabljati metadona, saj je le-ta na listi prepovedanih snovi, njegova prisotnost pa se ugotavlja pri dopinških kontrolah.

To zdravilo vsebuje 2,8 mmol (7,2 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba metadona z alkoholom in ostalimi zaviralci centralnega živčnega sistema (inhibitorji monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi, benzodiazepini, splošni anestetiki, narkotični analgetiki ...) lahko okrepi depresijo dihanja in centralnega živčnega sistema ter povzroči hipotenzijo.

Zdravila, ki inducirajo mikrosomske encime jeter (npr. rifampicin), lahko znižajo koncentracijo metadona v krvi in izzovejo abstinenčni sindrom pri odvisnikih, ki se zdravijo z metadonom. Abstinenčni sindrom pri odvisnikih lahko izzovejo tudi opioidi iz skupine agonistov-antagonistov (npr. pentazocin), aplicirani sočasno z metadonom.

Buprenorfin lahko oslabi delovanje metadona, naltrekson in nalokson pa ga lahko popolnoma izniči (glejte tudi poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje).

Zaviralci živčnomišičnega prenosa zavirajo dihanje, kar lahko okrepi centralno depresivno delovanje metadona.

Ob sočasnem zdravljenju z metadonom se okrepi hipotenzivno delovanje antihipertenzivov.

Antiholinergiki in učinkovine, ki upočasnijo črevesno peristaltiko, lahko ob sočasnem zdravljenju z metadonom povzročijo hudo obstipacijo.

Ob hkratni uporabi metadona se zveča plazemska koncentracija zidovudina. Sočasno zdravljenje s cimetidinom ali fenitoinom okrepi delovanje metadona.

4.6 Nosečnost in dojenje

Plodnost

Kaže, da metadon ne vpliva na plodnost pri ženskah. Raziskave pri moških, vključenih v metadonske programe, so pokazale, da metadon zmanjša koncentracijo testosterona v serumu in znatno zmanjša volumen ejakulata in gibljivost semenčic. Število semenčic je bilo pri bolnikih, ki so prejeli metadon, dvakrat večje kot pri zdravih kontrolnih osebah, vendar pa je ta podatek le odraz zmanjšane količine semenske tekočine.

Nosečnost

Varnost zdravila pri nosečnicah ni bila dokazana ali ustrezno potrjena. Vendar pa se metadon precej uporablja že kar nekaj let brez opaznega negativnega vpliva. Metadon se lahko uporablja le pri nosečnicah, ki so vključene v vzdrževalni metadonski program.

Če se pojavijo znaki odtegnitvenega sindroma, je morda potrebno povečanje odmerka. Poročali so o zvečanem očistku in zmanjšani koncentraciji v plazmi med nosečnostjo.

Ne sme se uporabljati med porodom (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Metadon se izloča z materinim mlekom. Dojenje med zdravljenjem z metadonom ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Metadon pomembno vpliva na psihofizične sposobnosti. Bolniki med zdravljenjem ne smejo voziti ali upravljati strojev, na kar jih je potrebno posebej opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Možni neželeni učinki

Bolezni živčevja:

- *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bruhanje, zaspanost, zmedenost, vrtoglavica, prekomerno potenje;
- *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): slabost, nemir, spremembe razpoloženja, halucinacije, mioza;
- *zelo redki* ($< 1/10.000$): porast intrakranialnega tlaka, hipotermija.

Srčne bolezni:

- *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): bradikardija, palpitacije.

Žilne bolezni

- *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): rdečica obraza, ortostatska hipotenzija.

Bolezni prebavil:

- *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaprtje;
- *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): suha usta.

Bolezni sečil:

- *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): težave pri uriniranju (zastoj urina ali prekinjeno uriniranje, spazem ureterjev, antidiuretični učinek).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

- *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): spazem žolčnih izvodil.

Bolezni imunskega sistema:

- *zelo redki* ($< 1/10.000$): srbež, urtikarija.

Motnje reprodukcije in dojk:

- *neznan pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*: dolgotrajna uporaba metadona lahko zveča ravni prolaktina.

Ob dolgotrajni uporabi metadona pri moških so poročali o pojavu ginekomastije in motenj plodnosti (glejte poglavje 4.6).

Večji odmerki lahko povzročijo rigidnost mišic, depresijo dihanja ter hipotenzijo z insuficienco krvnega obtoka in s poglobljanjem kome. Lahko se pojavijo tudi krči, zlasti pri novorojenčkih.

Pri dolgotrajni uporabi metadona se razvije toleranca in odvisnost (glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja so hladna in vlažna koža, zmedenost, krči, huda vrtoglavica, huda omotica, živčnost in nemir, izrazita mioza, bradikardija, hipotenzija, upočasnjeno ali oteženo dihanje, nezavest, zmanjšan tonus skeletnih mišic in huda šibkost. Izrazito preveliki odmerki metadona lahko povzročijo apnejo, cirkulatorni kolaps, zastoj srca in smrt.

Ukrepanje ob prevelikem odmerku metadona se prične z aplikacijo opioidnega antagonist nalogsona (običajno i.v., lahko pa tudi i.m. ali s.c.) v odmerku od 0,4 mg do 2 mg. Intravenski odmerek nalogsona se lahko ponavlja vsake 2 do 3 minute, če je to potrebno, ali pa se zdravljenje nadaljuje z infuzijo, katere hitrost je odvisna od bolnikovega odgovora. Nalokson je opioidni antagonist (brez lastnega agonističnega delovanja na opiatne receptorje), ki hitro zavre vse depresivne učinke metadona.

Uvesti je potrebno nujne podporne ukrepe z namenom zagotovitve dihanja z vzpostavitvijo prehodnosti dihalnih poti in uvedbo asistiranega dihanja ter intravensko nadomeščati tekočino in/ali aplicirati vazopresorje.

Metadon je dolgo delujoča učinkovina (od 36 do 48 ur), delovanje naloksona pa je znatno krajše. Bolnika je zato potrebno spremljati zaradi morebitne ponovitve depresije dihanja in po potrebi ponovno aplicirati nalokson.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opiodi. Oznaka ATC: N07BC02.

Metadon je sintetični narkotični analgetik, ki selektivno zavira različne nociceptivne reflekse in povzroči močno analgezijo s svojim vplivom tako na občutenje bolečine kot tudi na čustveni odgovor na bolečino.

Metadon povzroči analgezijo z vezavo na μ -receptorje v osrednjem živčevju. M-receptorji so prisotni v celotnem osrednjem živčevju z največjo koncentracijo v limbičnem sistemu (frontalni reženj, temporalni reženj, amigdala in hipokampus), talamusu, striatumu, hipotalamusu in možganskem deblu, kot tudi v I., II., IV. in V. lamini zadajšnjega roga hrbtenjače.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Na beljakovine plazme se veže od 71 % do 90 % metadona. Koncentracija v plazmi se zmanjšuje počasi.

Metadon je zelo lipofilen. Volumen porazdelitve je od 2 do 4 l/kg. Zelo visoke koncentracije doseže v pljučih, jetrih in ledvicah. Prehaja preko posteljice. Visoke koncentracije doseže tudi v materinem mleku.

Presnova

Presnavlja se pretežno z N-demetilacijo v jetrih.

Izločanje

Metadon se izloča z urinom in žolčem, posledično pa njegove metabolite najdemo v urinu in blatu. Izloča se večinoma nespremenjen z urinom. Zaradi nepopolne absorpcije se z urinom izloči le 52 % peroralnega odmerka. Z blatom se izloči le malo metadona. Biološka razpolovna doba je približno 25 ur (obseg od 13 do 47 ur). Zaradi dolge razpolovne dobe izločanja se lahko kopiči. Količina izločenega metadona je obratno sorazmerna s pH urina. Ko je urin kisel, se razpolovna doba podaljša in lahko znaša od 24 do 75 ur. Izločanje metadona je počasnejše pri bolnikih s karcinomom in pri bolnikih, starejših od 65 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in miših, ki so prejemale odmerke, večje od terapevtskih, so zabeležili toksičnost pri samicah, embriotoksičnost in fetotoksičnost. Pri mladičih so zabeležili vedenjske spremembe. Malformacij pri podganah niso zabeležili, zabeležili pa so jih pri miših in hrčkah, ki so prejeli odmerke, znatno večje od humanih terapevtskih odmerkov.

Vsakodnevno subkutano injiciranje metadonijevega klorida (v odmerkih 5, 10 ali 20 mg/kg) 5 ali 10 dni je povzročilo pomembno zmanjšanje mase spolnih organov in testisov pri odraslih miših.

Učinke so pri predkliničnih raziskavah zabeležili le pri odmerkih, ki so bili znatno večji od humanih odmerkov, kar kaže na majhno pomembnost za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.
Vsebino ampule je potrebno porabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla s 50 brezbarvnimi ampulami (steklo hidrolitske odpornosti tipa I po Ph.Eur.) po 1 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-396/12

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.06.2009