

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

HEPTANON<sup>®</sup> 5 mg tablete

HEPTANON<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg metadonijevega klorida.

En ml peroralnih kapljic vsebuje 10 mg metadonijevega klorida.

Ena tableta vsebuje 42,5 mg saharoze in 42,5 mg laktoze.

1 ml peroralnih kapljic vsebuje 718,2 mg propilenglikola in 1,0 mg metilparahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

peroralne kapljice, raztopina

Heptanon<sup>®</sup> 5 mg tablete so bele, zaobljene tablete z oznako P na eni strani.

Heptanon<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina je bistra, brezbarvana raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravili Heptanon<sup>®</sup> tablete in Heptanon<sup>®</sup> peroralne kapljice, raztopina sta indicirani za zdravljenje zmernih do 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

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 metadona 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<sup>®</sup> 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.

#### *Odmerjanje pri starostnikih:*

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 bolnik 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 postavitve 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.

Zdravilo Heptanon<sup>®</sup> peroralne kapljice, raztopina vsebuje propilenglikol. Lahko povzroči podobne simptome kot alkohol.

Zdravilo Heptanon<sup>®</sup> peroralne kapljice, raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat. Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

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

Zdravilo Heptanon<sup>®</sup> 5 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Heptanon<sup>®</sup> 5 mg tablete vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **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.

Bupenorfin 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:

- *neznana pogostnost (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 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.

Če odvisnik ni v neposredni življenjski nevarnosti, se previdno aplicira manjše odmerke – od 0,1 do 0,2 mg – ki se jih lahko ponavlja na 2 do 3 minute. Novorojenčkom in otrokom se aplicira nalokson v odmerku 10 µg/kg telesne mase, odmerek pa se lahko ponavlja vsake 2 do 3 minute, če je to potrebno, dokler se ne doseže ustreznega odgovora.

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.

Če je bil metadon zaužit peroralno, je potrebno po aplikaciji nalogsona izprazniti želodec s sprožitvijo bruhanja ali s spiranjem želodca.

Metadon je dolgo delujoča učinkovina (od 36 do 48 ur), delovanje nalogsona 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 opioidi. 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 razporejeni po celotnem osrednjem živčevju, še zlasti v limbičnem sistemu (frontalni in temporalni del možganske skorje, amigdaloidno jedro, hipokampus), talamusu, striatumu, hipokampusu, mezencefalonu in I., II., IV. in V. lamini zadnjega roga hrbtenjače.

Analgetični učinek se pojavi od 30 minut do 1 uro po peroralni aplikaciji metadona, največji pa je od uro in pol do dve uri po aplikaciji. Metadon učinkuje od 4 do 6 ur.

Metadon ima ob večkratnem odmerjanju podaljšan učinek. Vpliv na miozo in dihanje je opazen še več kot 24 ur po enkratnem odmerku. Čeprav metadon povzroča odvisnost, pa se odtegnitveni simptomi pojavijo z zamikom, običajno po 24 do 48 urah. So manj intenzivni a dolgotrajnejši kot pri odvisnosti od morfina.

Refleks kašlja zavira tako, da neposredno deluje na središča za kašelj, najverjetneje v podaljšani hrbtenjači ali ponsu.

Metadon med detoksikacijo odvisnikov nadomesti druge narkotike in prepreči pojav abstinenčnega sindroma ali pa ga vsaj bistveno ublaži. Med dolgotajno uporabo metadona se pojavi navzkrižna toleranca na evforične učinke drugih narkotikov in zmanjša bolnikova potreba po njih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Metadon se po peroralni aplikaciji dobro absorbira iz prebavil. V plazmi se ga lahko zazna 30 minut po zaužitju. Največjo koncentracijo doseže po 4 urah. Po peroralno apliciranih vzdrževalnih odmerkih 40 ali 80 mg dnevno sta bili povprečni koncentraciji metadona v plazmi 182 oziroma 420 ng/ml.

### *Porazdelitev*

Na beljakovine plazme se veže od 71 % do 90 % metadona. Njegova biološka uporabnost je približno 80 %. Koncentracija v plazmi se zmanjšuje počasi.

Metadon je lipofilen. Volumen porazdelitve je od 2 do 4 l/kg. 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 žolcem, 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 (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 prejemali 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

*HEPTANON<sup>®</sup> 5 mg tablete:*

laktoza monohidrat

saharoza

koruzni škrob

želatina (E441)

smukec (E553b)  
magnezijev stearat (E572)

*HEPTANON<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:*  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilenglikol (E1520)  
prečiščena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

*HEPTANON<sup>®</sup> 5 mg tablete:* 5 let.  
*HEPTANON<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:* 4 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Heptanon<sup>®</sup> 5 mg tablete: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Heptanon<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*HEPTANON<sup>®</sup> 5 mg tablete:*  
Škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

*HEPTANON<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:*  
Škatla z rjavo steklenico z LDPE kapalko in PP zaporko z 10 ml peroralnih kapljic.

## **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**

*HEPTANON<sup>®</sup> 5 mg tablete:* 5363-I-397/12  
*HEPTANON<sup>®</sup> 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:* 5363-I-395/12

## **9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

14.01.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.06.2009