Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Heptanon 10 mg/ml oralne kapi, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine (30 kapi) sadrži 10 mg metadonklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
1 ml otopine sadrži 1,0 mg metilparahidroksibenzoata (E218).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Metadon je indiciran za olakšavanje jake boli, na koju ne djeluju neopioidni analgetici (bol kod terminalnih bolesnika, jetrene i žučne kolike, postoperativna i posttraumatska bol, bol kod akutnog infarkta miokarda).
Metadon je indiciran za liječenje ovisnosti (sprječavanje sindroma ustezanja u ovisnika) o narkoticima (heroin i drugi narkotici).

4.2. Doziranje i način uporabe

Liječenje treba započeti i pratiti liječnik iskusan u liječenju indiciranih stanja.

Doziranje
Visina doze i učestalost doziranja prilagođuju se svakom bolesniku zasebno, ovisno o jačini i trajanju boli, stanju bolesnika, ostalim istodobno i prethodno primijenjenim lijekovima i bolesnikovu odgovoru.

Jaka bol bilo kojeg uzroka
Visina doze za analgeziju je 2,5 do 10 mg (0,25 ml odnosno 7 kapi do 1 ml odnosno 30 kapi) svakih 4 do 12 sati, ovisno o jačini boli, visini doze i primjenjuje li se početna doza ili terapija održavanja. Uobičajena doza iznosi 5 do 10 mg (0,5 ml odnosno 15 kapi do 1 ml odnosno 30 kapi) svakih 6 do 8 sati. Za suzbijanje izrazito jake boli u slučaju tolerancije sveukupna dnevna doza se može postupno povećati na 80 mg (8 ml odnosno 240 kapi) i više, uz praćenje bolesnika.

Liječenje ovisnosti
U liječenju ovisnosti o narkoticima primjenjuju se isključivo oralni oblici. Uobičajena doza kojom se u detoksifikaciji kontroliraju apstinencijski simptomi i održava potrebna ravnoteža između apstinencijskih i

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

narkotičkih simptoma iznosi 20 do 40 mg (2 ml odnosno 60 kapi do 4 ml odnosno 120 kapi) dnevno. Ponekad je potrebna i viša doza, a najviša dopuštena doza iznosi ukupno 120 mg (12 ml što iznosi 1 cijela bočica i dodatnih 60 kapi) na dan. Nakon postizanja stabilne razine doziranja, stabilizacija se može nastaviti još dva ili tri dana, a tada se obično količina metadona postupno smanjuje. Brzina kojom se doza smanjuje određuje se svakom bolesniku zasebno. Primijenjena doza postupno se smanjuje svakom bolesniku zasebno, svakog ili svakog drugog dana, te ovisno o bolesnikovu odgovoru. Količina unosa metadona mora biti uvijek dovoljna za održavanje apstinencijskih simptoma na tolerantnoj razini. Doza održavanja također se određuje svakom bolesniku zasebno.
Sve bolesnike koji se liječe od ovisnosti, a dobivaju više od 100 mg (10 ml kapi što iznosi cijelu bočicu) metadona dnevno, potrebno je tijekom prva tri mjeseca liječenja svakodnevno nadzirati.

Posebne populacije bolesnika
Oštećenje funkcije bubrega
Potreban je oprez kod propisivanja metadona kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, uz pomno praćenje stanja bolesnika. Ovisno o težini oštećenja funkcije bubrega potrebno je produljenje intervala do primjene sljedeće doze, te smanjenje doze (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre
Potreban je poseban oprez kod doziranju u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, uz pomno praćenje stanja bolesnika. Ovisno o težini oštećenja funkcije jetre potrebno je smanjenje doze (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija
Primjena metadona kontraindicirana je kod djece (vidjeti dio 4.3.). Primjena kod adolescenata mlađih od 16 godina ne preporučuje se zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe
Stariji, teško bolesni ili oslabjeli bolesnici, te oni s dišnim problemima mogu biti osjetljiviji na učinke metadona, te im zbog opasnosti od depresije disanja treba dati niže početne doze. Oni su osjetljiviji i na analgetički učinak metadona, te će biti potrebne manje doze ili dulji razmaci između pojedinih doza za osiguranje učinkovite analgezije.

Način primjene
Za peroralnu primjenu.
Kapi se mogu uzimati bez prethodnog razrjeđivanja, nakon čega treba popiti čašu vode ili sok.

Ciljevi liječenja i prestanak liječenja
Prije početka liječenja lijekom Heptanon oralne kapi potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja uključujući trajanje i ciljeve liječenja u skladu sa smjernicama za liječenje bola. Za vrijeme liječenja liječnik i bolesnik trebaju često kontaktirati kako bi procijenili potrebu za nastavkom liječenja, razmotrili prestanak liječenja i po potrebi prilagodili doze. Kada bolesniku terapija metadonom više nije potrebna, preporučljivo je postupno smanjivati dozu kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.4.). U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na metadonklorid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- depresija respiracije
- opstruktivna bolest dišnih putova
- istodobna primjena s inhibitorima monoaminoksidaze (MAO inhibitori) ili unutar dva tjedna nakon prestanka liječenja s njima

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

- bolesnikova ovisnost o neopioidnim lijekovima
- uporaba tijekom akutnog astmatskog napadaja
- uporaba tijekom poroda (produženo djelovanje povećava rizik od neonatalne depresije)
- metadon nije prikladan za liječenje djece

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Adrenalna insuficijencija
Opioidi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak

Smanjena razina spolnih hormona i povećana razina prolaktina
Dugotrajna primjena opioida može biti povezana sa smanjenim razinama spolnih hormona i povećanom razinom prolaktina. Simptomi uključuju nizak libido, impotenciju ili amenoreju.

Hipoglikemija
Hipoglikemija je zapažena kod predoziranja metadonom ili povećanja doze. Preporučuje se redovito praćenje razine šećera u krvi tijekom povećanja doze (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.)

Poremećaj uzimanja opioida (zlouporaba i ovisnost)
Metadon je opioidni analgetik i sam je izrazito adiktivan. Dugog je poluvijeka pa se stoga može akumulirati u tijelu. Jedna doza koja uklanja simptome može, ako se svakodnevno primjenjuje, dovesti do akumulacije lijeka i moguće smrti.

Kao i uz druge opioide, pri ponavljanoj primjeni metadona mogu se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička ovisnost.

Metadon može izazvati pospanost i sniženo stanje svijesti, iako se nakon ponavljajuće uporabe može razviti tolerancija na navedene učinke.

Kad se upotrebljava za liječenje bola, ponavljana primjena lijeka Heptanon oralne kapi može dovesti do poremećaja uzimanja opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida.

Prije početka i za vrijeme liječenja lijekom Heptanon oralne kapi, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prestanka liječenja (vidjeti dio 4.2.). Prije i tijekom liječenja bolesnika je također potrebno obavijestiti o rizicima i znakovima poremećaja uzimanja opioida. Bolesnicima treba savjetovati da se, u slučaju pojave tih simptoma, obrate svom liječniku.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Heptanon oralne kapi može rezultirati predoziranjem i/ili smrću.
Rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja ovisnosti o psihoaktivnim tvarima (uključujući poremećaj konzumacije alkohola), u pušača i u bolesnika s drugim poremećajima mentalnog zdravlja u osobnoj anamnezi (npr. velikim depresivnim poremećajem, anksioznošću i poremećajem ličnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi eventualne pojave znakova ovisničkog ponašanja (npr. prerano traženje novog recepta). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). U bolesnika sa znakovima i simptomima poremećaja uzimanja opioida potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za liječenje ovisnosti.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji disanja u spavanju
Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja u spavanju uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i noćnu hipoksemiju. Uzimanje opioida povećava rizik od CAS-a ovisno o dozi. U bolesnika koji imaju kliničku sliku CAS-a razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Ustezanje
Nagli prekid liječenja može dovesti do simptoma ustezanja, koji su slični onima uzrokovanim morfinom, ali manjeg inteziteta i duljeg trajanja. Stoga, prekid liječenja treba biti postupan.
Novorođenčad čije su majke uzimale metadon mogu imati simptome ustezanja.

Depresija respiracije
Zbog sporog nakupljanja metadona u tkivima, depresija respiracije može nastupiti tek tjedan ili dva nakon početka liječenja i može pogoršati astmu zbog otpuštanja histamina.
Primjena tijekom napadaja astme se ne preporučuje.

Rizik pri istodobnoj primjeni sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi
Istodobna primjena metadona i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, depresije disanja, kome i smrti. Zbog tih rizika istodobno propisivanje takvih sedativa treba biti predviđeno za bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju metadona istodobno sa sedativima, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Potrebno je pomno pratiti pokazuju li bolesnici znakove i simptome depresije disanja i sedacije. Stoga se izričito preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje da obrate pozornost na takve simptome (vidjeti dio 4.5.).

Poremećaji jetre
Potreban je oprez jer metadon može izazvati porto-sistemsku encefalopatiju u bolesnika s teškim jetrenim oštećenjem.

Poremećaji jetre i žuči
Metadon može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim sustavom i pankreatitisa. Stoga se lijekovi koji sadrže metadon moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog sustava.

Hiperalgezija
Kao i kod drugih opioida, u slučaju da se povećanjem doze metadona ne postigne odgovarajuća kontrola boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije uzrokovane opioidom. Može biti indicirano smanjenje doze ili ponovna procjena liječenja.

Novorođenčad/djeca
Kako postoji povećani rizik od depresije respiracije u novorođenčadi i zbog, do sada nedovoljno objavljenih podataka o uporabi u djece, metadon se ne preporučuje za liječenje djece mlađe od 16 godina.
Ako se primijeni slučajno, metadon predstavlja posebnu opasnost za djecu čak i pri malim dozama.

Dodatna upozorenja
Novorođenčad čije su majke uzimale metadon mogu imati simptome ustezanja.
Metadon se treba primijenjivati s velikim oprezom u bolesnika s akutnim alkoholizmom, napadajima i ozljedama glave.
Metadon, kao i drugi opioidi, može povisiti intrakranijalni tlak, osobito ako je tlak već povišen.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

U slučajevima starijih ili bolesnih osoba, metadon se treba primijenjivati s oprezom zbog njegovog dugog poluvijeka.
Metadon treba primijenjivati s oprezom u bolesnika s hipotireozom, adrenokortikalnom insuficijencijom, hiperplazijom prostate, hipotenzijom, šokom, upalnim ili opstruktivnim bolestima crijeva ili mijastenijom gravis.

Kardiovaskularni poremećaji
Opisani su slučajevi produljenja QT intervala i *torsade de pointes* tijekom liječenja s metadonom, osobito pri dozama višim od 100 mg/dan. Metadon se treba davati s oprezom u bolesnika koji imaju rizik od produljenja QT intervala, kao npr.:
- anamneza poremećaja srčanog provođenja
- uznapredovala bolest srca ili ishemijska bolest srca
- bolesti jetre
- obiteljska anamneza sindroma iznenadne smrti
- poremećaji elektrolita - hipokalemija i hipomagnezemija
- istodobna terapija lijekovima koji imaju potencijal produljenja QT intervala
- istodobna terapija lijekovima koji mogu uzrokovati poremećaje elektrolita
- istodobna terapija inhibitorima citokroma P450 CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.).

U bolesnika s prepoznatim faktorom rizika za produljenje QT intervala, ili u slučaju istodobne terapije lijekovima koji imaju potencijal za produljenje QT intervala, preporučuje se praćenje EKG-a prije liječenja metadonom i daljnji EKG testovi pri postupku stabilizacije doze.
Preporučuje se praćenje EKG-a u bolesnika bez prepoznatih faktora rizika za produljenje QT intervala, prije titracije doze iznad 100 mg/dan i 7 dana nakon titracije.
Opioidni lijekovi uključujući metadon mogu uzrokovati problematičnu konstipaciju što je osobito opasno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, te bi rano trebalo provoditi mjere kako bi se izbjegla konstipacija.

Pomoćne tvari
Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti), iznimno bronhospazam. Ovaj lijek sadrži 718,2 mg propilenglikola u 1 ml oralnih kapi.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Metadon se metabolizira u jetri putem izoenzima citokroma P450 pa su moguće interakcije s inhibitorima enzima ili induktorima enzima.

<u>Lijekovi koji mogu povećati učinak metadona:</u>

<u>Serotonergički lijekovi</u>: Serotoninski sindrom može se javiti kod istodobne primjene metadona s petidinom, inhibitorima monoaminooksidaze te lijekovima koji djeluju na serotonin kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

<u>Inhibitori P-glikoproteina</u>: metadon je supstrat P-glikoproteina, stoga svi lijekovi koji inhibiraju P-glikoprotein (npr. verapamil) mogu povisiti koncentraciju metadona u serumu.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Inhibitori enzima CYP3A4: mogu povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona jer smanjuju metabolizam metadona u jetri (kanabinoidi, klaritromicin, eritromicin, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, sertralin, sok od grejpa).
Ciprofloksacin: uzimanje ciprofloksacina istodobno s metadonom može uzrokovati sedaciju, konfuziju i depresiju disanja.

H_2 antagonisti (cimetidin): istovremena primjena može povećati učinak opioida

Depresori središnjeg živčanog sustava: istovremena primjena se ne preporučuje. Hipnotici (npr. benzodiazepini) i anksiolitici mogu pojačati opći depresivni učinak metadona. Antipsihotici mogu pojačati sedativne učinke i hipotenzivne učinke metadona. Moguća je povećana sedacija s tricikličkim antidepresivima.
Istodobnom primjenom opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava se rizik od sedacije, depresije disanja, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora središnjega živčanog sustava. Doza i trajanje istodobne primjene trebaju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol: može pojačati sedativne i hipotenzivne učinke metadona i pojačati depresiju disanja.

Opioidni agonisti: istovremena primjena petidina i ostalih opioidnih agonista (analgetika) se ne preporučuje zbog potencijalnog učinka na depresiju SŽS-a, depresiju disanja i hipotenziju.

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Kanabidiol
Istodobna primjena kanabidiola može dovesti do povećane koncentracije metadona u plazmi.

Lijekovi koji mogu smanjiti učinak metadona:

Induktori enzima CYP3A4: smanjuju učinak metadona zbog pojačanja metabolizma metadona u jetri (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, nevirapin, rifampicin). Prijavljeni su slučajevi pojave simptoma ustezanja nakon takvih interakcija, zbog čega je bilo neophodno povisiti dozu metadona. Kad se obustavi liječenje lijekovima koji induciraju CYP3A4, doza metadona mora se smanjiti.

Istodobna primjena metadona s metamizolom, koji je induktor metabolizma enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentracije metadona u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuju metamizol i metadon; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

Lijekovi koji povećavaju kiselost urina: povećavaju klirens metadona kod kiselog pH urina.

Buprenorfin/pentazocin: primjena istodobno s metadonom antagonizira učinke metadona što može pospješiti pojavu apstinencijskih simptoma.

Opioidni antagonisti:
- *nalokson*: antagonizira učinke metadona (analgeziju, depresiju SŽS-a i depresiju disanja).
- *naltrekson:* primjena naltreksona istodobno s metadonom ubrzat će pojavu dugoročnih apstinencijskih simptoma u ovisnika.

Učinci metadona na ostale lijekove:

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Metadon može imati učinak na ostale lijekove kao posljedica smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta.

Ostale interakcije
Testovi za trudnoću:
Metadon može utjecati na rezultate testiranja urina na trudnoću.

U bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na srčano provođenje (amiodaron) ili lijekove koji mogu utjecati na ravnotežu elektrolita postoji rizik kardioloških poremećaja pri istovremenom uzimanju metadona

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
U nekim opservacijskim ispitivanjima prijavljene su kongenitalne mane i poremećaj neurološkog razvoja u djece žena koje su tijekom trudnoće liječene metadonom zbog poremećaja uzimanja opioida. Međutim, zbog ograničenja ispitivanja i ometajućih čimbenika koji se odnose na majku, obitelj i društveno okruženje povezanih s poremećajem uzimanja opioida, nije moguće donijeti zaključke o doprinosu metadona. Kod dojenčadi majki koje su redovito uzimale metadon tijekom trudnoće moguća je pojava simptoma ustezanja te poteškoća u disanju. Rezultati ispitivanja u životinja pokazali su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Ne preporučuje se primjena metadona tijekom trudnoće i poroda (vidjeti dijelove 4.4. i 4.3.).

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 tvari. Ako se razmatra dojenje, doza metadona treba biti najmanja moguća. Liječnici 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 ustezanja u dojenčadi na majčinom mlijeku, ona može smanjiti težinu neonatalnog apstinencijskog sindroma. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno budući da nagli prekid može povećati simptome ustezanja u dojenčadi.

Plodnost
Čini se da metadon nema štetnih utjecaja na plodnost u žena. Ispitivanja na muškarcima koji su na metadonskoj terapiji pokazala su da metadon smanjuje razinu testosterona u serumu i značajno snizuje volumen ejakulata i motilitet sperme. Broj spermija kod ispitanika na metadonu bio je dvostruko veći od onih kod kontrolne skupine. Međutim, uzrok tome je nedostatak dilucije sjemenskim izlučevinama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metadon snažno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, za vrijeme i nakon primjene lijeka jer može uzrokovati pospanost i smanjiti opreznost. Vrijeme potrebno za ponovno vraćanje ovih sposobnosti je strogo ovisno o svakom bolesniku i odluku o ponovnom upravljanju vozilom ili rukovanju strojevima mora donijeti liječnik.

4.8. Nuspojave

Metadon uzrokuje nuspojave uobičajene za ostale opioidne analgetike.
Najčešće nuspojave su mučnina i povraćanje koje su primijećene u otprilike 20% bolesnika liječenih metadonom izvan bolnice i gdje liječnički nadzor nije zadovoljavajući.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Najozbiljnija nuspojava pri primjeni metadona je respiratorna depresija koja se može pojaviti tijekom faze stabiliziranja. Pojavile su se i apneja, šok i srčani arest.

Popis nuspojava
Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), vrlo rijetko (< 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*nepoznato*	reverzibilna trombocitopenija u bolesnika ovisnih o opioidnim lijekovima s kroničnim hepatitisom
Poremećaji metabolizma i prehrane	*često*	retencija tekućine
	nepoznato	anoreksija
	nepoznato	hipokalemija, hipomagnezemija
	nepoznato	hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	*često*	euforija, halucinacije
	manje često	disforija, agitacija, nesanica, dezorijentacija, smanjen libido
	nepoznato	ovisnost
Poremećaji živčanog sustava	*često*	sedacija
	manje često	glavobolja, nesvjestica
Poremećaji oka	*često*	zamagljen vid, mioza
Poremećaji uha i labirinta	*često*	vrtoglavica
Srčani poremećaji	*rijetko*	bradikardija, palpitacije, slučajevi produljenja QT intervala i *torsades de pointes*, osobito kod visokih doza metadona
Krvožilni poremećaji	*manje često*	crvenilo lica, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	*manje često*	edem pluća, respiratorna depresija
	nepoznato	sindrom centralne apneje u spavanju
Poremećaji probavnog sustava	*vrlo često*	mučnina, povraćanje
	često	konstipacija
	manje često	suhoća ustiju, upala jezika
	nepoznato	akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	*manje često*	diskinezija žučnih vodova
	nepoznato	disfunkcija Oddijeva sfinktera
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*često*	prolazni osip, znojenje
	manje često	svrbež, urtikarija, ostale vrste osipa i u vrlo rijetkim slučajevima urtikarija s krvarenjem
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	*manje često*	retencija mokraće, antidiuretički učinak
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	*manje često*	smanjena potencija i amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*često*	umor
	manje često	edem donjih ekstremiteta, astenija, edem
Pretrage	*često*	porast tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi
Znakovi teškog predoziranja uključuju respiratornu depresiju, izrazitu somnolenciju koja može napredovati do stupora ili kome, maksimalno sužene zjenice, mlohavost skeletne muskulature, hladnu i ljepljivu kožu te ponekad bradikardiju i hipotenziju. U slučaju teškog predoziranja metadonom mogu nastupiti apneja, cirkulatorni kolaps, srčani arest i smrt.

Uz predoziranje metadonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Prijavljena je hipoglikemija.

Liječenje
Mora se osigurati prohodnost dišnih putova i po potrebi uvesti asistirana ili kontrolirana ventilacija. Može biti potrebno primijeniti opioidne antagoniste, ali treba imati na umu da metadon ima dulji poluvijek eliminacije (36-48 sati) od opioidnih antagonista sa znatno kraćim poluvijekom eliminacije pa se njihova primjena mora ponavljati prema potrebi. Preporučuje se primjena naloksona.
Kad je predoziranje uzrokovano peroralnim uzimanjem, nakon primjene naloksona i provođenja potrebnih hitnih mjera valja potaknuti povraćanje ili isprati želudac.
Zbog bitno dužeg djelovanja metadona od djelovanja naloksona bolesnika valja nadzirati kako bi se na vrijeme uočila moguća ponovna pojava simptoma predoziranja.
Kisik, intravenska tekućina, vazokonstriktori i druge potporne mjere primjenjuju se prema indikaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike; Lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima, ATK oznaka: N07BC02

Mehanizam djelovanja
Metadon je sintetički narkotički analgetik iz skupine difenilpropilamina.
Analgetički učinak ostvaruje vezanjem i agonističkim učinkom na opioidne mu receptore u središnjem živčanom sustavu, mijenjajući percepciju boli u leđnoj moždini i višim razinama središnjeg živčanog sustava te emocionalni odgovor na bol. Mu receptori su široko rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu, posebice u limbičkom sustavu (frontalni i temporalni korteks, amigdaloidno tijelo, hipokampus), talamusu, striatumu, hipokampusu, srednjem mozgu, kao i u I., II., IV. i V. lamini stražnjeg roga leđne moždine. Analgetički učinak započinje 30 minuta do 1 sat nakon peroralnog uzimanja, najjači je 1,5 do 2 sata nakon uzimanja, a traje 4 do 6 sati.
Metadon koči refleks kašlja izravnim djelovanjem na centre, najvjerojatnije u produženoj moždini ili ponsu.
Metadon nakon peroralne primjene zamjenjuje ostale narkotike prevenirajući, odnosno bitno smanjujući apstinencijske simptome tijekom detoksikacije ovisnika. Kontinuiranom uporabom metadon uzrokuje križnu toleranciju na poticajne učinke ostalih narkotika, smanjujući bolesnikovu potrebu za njima.
Lokalno, a vjerojatno i središnje djelujući metadon usporava crijevnu peristaltiku.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Metadon se nakon peroralne primjene nepotpuno, ali brzo apsorbira, te se djelatna plazmatska koncentracija postiže za 30 min, a vršna za 4 sata. Nakon oralnih doza održavanja od 40, odnosno 80 mg na dan, prosječne plazmatske koncentracije metadona su iznosile 182, odnosno 420 ng/ml.

Distribucija
Na plazmatske se proteine veže 71 do 90% metadona. Bioraspoloživost mu u prosjeku iznosi oko 80%. Plazmatska se koncentracija sporo smanjuje.
Metadon je vrlo lipofilan i volumen raspodjele mu iznosi od 2 do 4 l/kg. Vrlo se visoke koncentracije postižu u plućima, jetri i bubregu. Prolazi kroz posteljicu, a velike koncentracije se postižu i u mlijeku.

Metabolizam
Metadon se metabolizira uglavnom demetilacijom u jetri. Lijek podliježe N-demetilaciji u metabolite 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin i 2-etil-3,3-difenil-5-pirolidin. Metaboliti nisu aktivni, a izlučuju se u feces i urin.

Eliminacija
Izlučuje se mokraćom dijelom nepromijenjen, te u obliku metabolita. U mokraći se zbog nepotpune apsorpcije izluči samo 52% primijenjene oralne doze. Stolicom se izlučuje samo manji dio. Poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 25 sati, s rasponom od 13 do 47 sati. Zbog dugog poluvremena eliminacije metadon se može nakupljati. pH mokraće je važan čimbenik koji utječe na poluvrijeme eliminacije metadona. Vrijeme izlučivanja mokraćom je duže pri višem pH, tj. iznosi od 24 do 75 sati.

Oštećenje funkcije jetre
Jetra je glavno mjesto biotransformacije metadona, stoga oštećenje jetre može utjecati na eliminaciju lijeka. Metadon može izazvati porto-sistemsku encefalopatiju u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje funkcije bubrega
Glavni put izlučivanja metadona je putem bubrega pa je potreban oprez kod propisivanja metadona u slučaju smanjene bubrežne funkcije.

Starije osobe
Izlučivanje je sporije i u bolesnika s karcinomom i u osoba starijih od 65 godina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod primjene visokih doza u štakora i miševa primijećena je embriotoksičnost i fetotoksičnost te promjene ponašanja potomaka. Kod primjene značajno viših doza od terapijskih u ljudi, primijećene su malformacije u miševa i zamoraca.
Svakodnevna supkutana primjena metadonklorida (5, 10 ili 20 mg/kg) tijekom 5 ili 10 dana izazvala je značajno smanjenje težine reproduktivnih organa u zrelih miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

metilparahidroksibenzoat (E218),
propilenglikol,
voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice je 30 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica s 10 ml otopine, s plastičnim nastavkom za kapanje i zatvaračem.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pontus Pharma d.o.o.
Kralja Zvonimira 62,
10 000 Zagreb,
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-339478974

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.02.1993.
Datum obnove odobrenja: 17.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.10.2026.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO