Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Metadon Alkaloid 10 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 10 mg metadonklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
1 ml otopine sadrži 300 mg sorbitola, tekućeg, nekristalizirajućeg (E420) (što odgovara 210 mg sorbitola) i 0,5 mg natrijevog benzoata (E 211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje sindroma ustezanja od opioida.
Zamjenska terapija u liječenju ovisnosti o opioidima, kao dio medicinski nadziranog programa održavanja i u kombinaciji s drugim lijekovima i psihosocijalnim mjerama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Doza se određuje ovisno o razini fizičke ovisnosti bolesnika.
Doza se primjenjuje kao jedna jednokratna doza na dan.
U početku se primjenjuje doza od 10 – 30 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru, doza se može povisiti na 40 – 60 mg na dan tijekom razdoblja od 1 do 2 tjedna, kako bi se izbjegao nastanak simptoma ustezanja ili intoksikacije. Doza održavanja iznosi oko 60 – 100 mg na dan; postiže se tjednim povećanjem doze za 10 mg na dan. Ne smije se prekoračiti doza od 120 mg na dan ako nije moguće odrediti razine u plazmi.
Liječenje treba prekinuti postupno, polaganim snižavanjem doze za 5 do 10 mg.

Pedijatrijska populacija
Metadon se ne smije primjenjivati u djece.

Starije osobe
Stariji, teško bolesni i iscrpljeni bolesnici, te oni s dišnim problemima mogu biti osjetljiviji na učinke metadona, te im zbog opasnosti od depresije disanja treba dati niže početne doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Potreban je poseban oprez kada se metadon primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre jer se u takvih bolesnika metadon metabolizira sporije. U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

funkcije jetre metadon se treba primijeniti u nižoj dozi od uobičajene preporučene doze, a daljnje doziranje ovisi o odgovoru bolesnika na primijenjenu početnu dozu (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena metadona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Potreban je oprez pri primijeni metadona u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Interval između dvije doze treba produljiti na najmanje 32 sata ako je brzina glomerularne filtracije (GFR) 10-50 ml/min, odnosno na najmanje 36 sati ako je GFR manji od 10 ml/min.

Način primjene
Za peroralnu primjenu. Metadon Alkaloid se može progutati izravno, bez razrjeđivanja drugom tekućinom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- U bolesnika s akutnim napadajem astme, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti ili plućnim srcem, te s ostalim kroničnim dišnim poremećajima, hipoksijom ili hiperkapnijom, metadon ne treba primjenjivati ili ga treba primjenjivati s oprezom zbog opasnosti od jače depresije disanja.
- Respiratorna depresija.
- Akutni alkoholizam.
- Ozljede glave i povišen intrakranijalni tlak.
- Produljenje QT intervala, uključujući kongenitalni sindrom dugog QT intervala.
- Istodobna primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitori) ili unutar dva tjedna nakon prestanka liječenja s njima.
- Uporaba metadona za liječenje ovisnosti o ne-opioidnim lijekovima/drogama.
- Poput ostalih opioida, primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, s obzirom na mogućnost precipitacije porto-sistemske encefalopatije u tih bolesnika.
- Primjena neposredno prije i tijekom poroda jer njegovo dugotrajno djelovanje povećava opasnost od depresije disanja u novorođenčeta.
- Primjena u djece.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Terapija održavanja metadonom ne preporučuje se u osoba koje kratko vrijeme uživaju heroin.

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. Njegova je uporaba regulirana *Zakonom o suzbijanju zlouporabe opojnih droga (NN 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11).*

Kao i uz druge opioide, pri ponavljanoj primjeni metadona mogu se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička ovisnost. Tolerancija se nakon prekida uporabe brzo smanjuje pa tako prethodno tolerirana doza može postati fatalna.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Metadon Alkaloid 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

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

(poput benzodiazepina). U bolesnika sa znakovima i simptomima poremećaja uzimanja opioida potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za liječenje ovisnosti.

Anksioznost
Metadon koji se primjenjuje u stabilnim dozama održavanja u ovisnika nije anksiolitik i nije učinkovit u liječenju generalizirane anksioznosti. Bolesnici na trajnom liječenju metadonom reagirati će na stres istim anksioznim simptomima kao i drugi ljudi. Ti se simptomi ne smiju zamijeniti sa simptomima ustezanja od metadona niti se anksioznost smije liječiti povećanjem doze metadona.

Rizik pri istodobnoj primjeni s lijekovima sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima
Istodobna primjena Metadona Alkaloid i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim lijekovima sa sedativnim učinkom treba biti rezervirano za bolesnike za koje druge metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Metadona Alkaloid istodobno s lijekovima sa sedativnim učinkom, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće.
U takvih bolesnika treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, potrebno je informirati bolesnike i njihovu okolinu o mogućoj pojavi tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je izuzetan oprez u sljedećim slučajevima:

Ozljede glave i povišen intrakranijalni tlak
Depresorni učinci metadona na disanje i njegova sposobnost povećanja tlaka cerebrospinalnog likvora mogu biti znatno jači kad je intrakranijalni tlak već povišen. Štoviše, opioidi izazivaju nuspojave koje mogu prikriti neurološke simptome u bolesnika s ozljedama glave.

Respiratorna depresija
Respiratorna depresija je najveći rizik povezan s primjenom metadona.
U bolesnika s akutnim napadajem astme, onih s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili plućnim srcem te u osoba sa znatno smanjenom respiratornom rezervom zbog postojeće respiratorne depresije, hipoksije ili hiperkapnije, čak i uobičajene terapijske doze opioida mogu smanjiti osjetljivost centra za disanje i povećati otpor dišnih putova sve do nastupa apneje.

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.

Akutni abdomen
Uporaba metadona ili drugih opioida u bolesnika s akutnim abdomenom može omesti dijagnozu ili izmijeniti klinički tijek bolesti.

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.

Hipotenzivno djelovanje
Primjena metadona može prouzročiti jaku hipotenziju u osoba s hipovolemijom ili onih koje istodobno uzimaju lijekove poput fenotijazina ili određenih anestetika.

Ambulantna uporaba
U bolesnika na ambulantnom liječenju metadon može prouzročiti ortostatsku hipotenziju.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

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.).

Uporaba opioidnih antagonista
U osoba s fizičkom ovisnošću o opioidima, primjena uobičajene doze opioidnog antagonista može izazvati pojavu akutnog sindroma ustezanja. Ozbiljnost sindroma ovisit će o težini fizičke ovisnosti i primijenjenoj dozi antagonista. Ako je moguće, u takvih je osoba potrebno izbjegavati uporabu opioidnih antagonista. Kada se moraju koristiti za liječenje teške respiratorne depresije u bolesnika s fizičkom ovisnošću, antagonisti se moraju primjenjivati postupno, uz izrazit oprez i u dozama manjima od uobičajenih.

Bolesnici pod posebnim rizikom
Metadon se mora primjenjivati s oprezom i u nižoj početnoj dozi u starijih osoba, iscrpljenih bolesnika i bolesnika s konvulzivnim poremećajima, hipotireoidizmom, adrenokortikalnom insuficijencijom, hipertrofijom prostate ili strikturom uretre, hipotenzijom, šokom, miastenijom gravis i upalnim ili opstruktivnim bolestima crijeva.

Poseban oprez potreban je pri primjeni metadona u bolesnika oboljelih od feokromocitoma, s obzirom na to da su zabilježeni slučajevi pogoršanja hipertenzije povezani s diamorfinom.

Oprez je potreban u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Oprez je potreban u slučaju blagog i umjerenog oštećenja funkcije jetre, budući da ti bolesnici mogu biti izloženi riziku od povećane sistemske izloženosti metadonu nakon višestrukog doziranja. U tih bolesnika, metadon je potrebno primijeniti u nižoj dozi od uobičajene preporučene doze, a daljnje doziranje ovisi o odgovoru bolesnika na primijenjenu početnu dozu (vidjeti dio 4.2.). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena metadona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).
U bolesnika sa stabilnom kroničnom bolešću jetre može se nastaviti s uobičajenom dozom.
U slučaju mogućnosti oštećenja funkcije jetre uslijed hepatitisa B ili C ili dugotrajne uporabe alkohola, potreban je pažljiv nadzor doze metadona. Propisane doze veće od 50 mg zahtijevaju posebnu pozornost.

Kao i drugi opioidi, metadon može prouzročiti jaku konstipaciju, što je osobito opasno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, pa je potrebno rano uvesti mjere za sprječavanje nastanka konstipacije.

Pokušaji samoubojstva opioidima, osobito u kombinaciji s tricikličkim antidepresivima, alkoholom i drugim tvarima koje utječu na središnji živčani sustav, dio su kliničke slike ovisnosti.

Općenito metadon treba primjenjivati s oprezom i u nižim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju druge opioidne analgetike, opće anestetike, fenotijazine, druge sedative, hipnotike, tricikličke antidepresive i druge depresore središnjeg živčanog sustava (uključujući alkohol) (vidjeti dio 4.5.).

Srčane aritmije
Opisani su slučajevi produljenja QT intervala i *torsades de pointes* tijekom liječenja metadonom, osobito pri visokim dozama (>100 mg/dan). Metadon se treba davati s oprezom bolesnicima s čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što su:
- anamneza poremećaja provođenja srčanih impulsa;
- uznapredovala bolest srca ili ishemijska bolest srca;
- sinusna bradikardija;
- kongenitalno ili stečeno produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3.);
- nedavna kardiokonverzija;
- bolesti jetre;

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

- iznenadna smrt u obiteljskoj anamnezi;
- poremećaji elektrolita npr. hipokalijemija i hipomagnezijemija;
- istodobna primjena s lijekovima koji imaju potencijal produljenja QT intervala (osobito određeni antiaritmici, neuroleptici, antibiotici, antidepresivi i antihistaminici);
- istodobna primjena s lijekovima koji mogu uzrokovati poremećaje elektrolita;
- istodobna primjena s inhibitorima citokroma P450 CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.);
- dob iznad 65 godina;
- ženski spol.

U bolesnika s prepoznatim čimbenikom rizika za produljenje QT intervala, preporučuje se učiniti EKG prije početka liječenja metadonom i provoditi daljnje EKG testove tijekom postupka stabilizacije doze.
Također, 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.

Serotoninski sindrom
Serotoninski sindrom (koji uključuje promjenu stanja svijesti u vidu agitacije, halucinacija ili kome; nestabilnosti autonomnog živčanog sustava poput tahikardije, nestabilnog krvnog tlaka ili hipertermije i neuromišićne abnormalnosti kao što su hiperrefleksija, poremećaji koordinacije ili mišićna ukočenost) zabilježen je u bolesnika koji su uzimali opioide istodobno sa serotoninergičkim lijekovima (uključujući SSRI, SNRI, tricikličke antidepresive). Simptomi se obično pojavljuju u roku od nekoliko sati do nekoliko dana od istodobne primjene, ali mogu se pojaviti i kasnije, osobito nakon povećanja doze. Ako se sumnja na serotoninski sindrom, liječenje opioidima i/ili serotoninergičkim lijekovima treba prekinuti. Ako je istodobno liječenje klinički opravdano, preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.5.).
Metadon je kontraindiciran u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitori) ili unutar 14 dana od prestanka njihove primjene (vidjeti dio 4.3.).

Adrenalna insuficijencija
Opioidi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Naime, liječenje opioidima može dovesti do akutne supresije izlučivanja ACTH (adrenokortikotropnog hormona), što može rezultirati smanjenjem razine cirkulirajućeg kortizola i potencijalno hipokorticizmom.
Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak. Posumnja li se na adrenalnu insuficijenciju, istu je potrebno potvrditi dijagnostičkim testovima što je prije moguće. Bolesnika treba liječiti fiziološkim zamjenskim dozama kortikosteroida, a primjenu opioida prekinuti kako bi se dopustio oporavak funkcionalnosti nadbubrežnih žlijezda.

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, poremećaje orgazma, amenoreju ili neplodnost.

Sok od grejpa
Sok od grejpa povećava biološku raspoloživost metadona (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnike treba upozoriti da ovaj lijek sadrži metadon i može dati pozitivan rezultat na anti-doping testovima.
Metadon može utjecati na rezultate testova ispitivanja urina za utvrđivanje trudnoće.

Metadon Alkaloid oralna otopina sadrži sorbitol, tekući, nekristalizirajući (E420). 1 ml otopine sadrži 300 mg sorbitola, tekućeg, nekristalizirajućeg, što odgovara 210 mg sorbitola.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Metadon Alkaloid oralna otopina sadrži natrijev benzoat (E 211). 1 ml otopine sadrži 0,5 mg natrijevog benzoata.

Iako se ovaj lijek ne primjenjuje u dojenčadi, potrebno je znati da povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina uslijed prisutnosti soli benzoata, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 1 ml otopine, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

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

Induktori izoenzima CYP3A4: induktori ovog izoenzima (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, nevirapin, rifampicin, spironolakton, deksametazon, gospina trava (*Hypericum perforatum*)) mogu pojačati metabolizam metadona u jetri. To pojačanje metabolizma metadona može biti još izrazitije ako se induktor dodaje nakon što je liječenje metadonom već započelo. 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 inducira metabolizirajuće enzime, 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.

Inhibitori izoenzima CYP3A4: moguća je interakcija između metadona i kanabinoida (marihuana, trava, marica, kanabis) zbog zajedničkog puta razgradnje putem izoenzima CYP3A4. Interakcija može rezultirati izmijenjenim ili nepredvidljivim metabolizmom.
Predviđa se da postoji interakcija između klaritromicina i metadona, kao i interakcija između eritromicina i metadona, zbog jake inhibicije enzima CYP3A4 eritromicinom i klaritromicinom. Klaritromicin i eritromicin mogu povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona.
Delavirdin može povisiti razinu metadona u serumu.
Konkomitantna primjena metadona i ciprofloksacina može dovesti do sedacije, konfuzije i depresije disanja.
Pokazalo se da flukonazol mijenja kinetiku metadona. Nakon četrnaest dana uzimanja flukonazola u dozi od 200 mg dnevno, površina ispod krivulje (AUC) metadona u serumu povisila se za 35%, a prosječne vrijednosti vršne odnosno najniže koncentracije za 27% odnosno 48%, dok se oralni klirens smanjio za 24%. Premda izloženi povišenim koncentracijama metadona, bolesnici nisu pokazali znakove predoziranja metadonom. Točan razlog za ovu interakciju nije potpuno rasvijetljen, ali najvjerojatnije objašnjenje je to da flukonazol inhibira metabolizam metadona zato što inhibira nekoliko CYP enzima, uključujući i CYP3A4.
Smatra se da može nastupiti interakcija između ketokonazola i metadona zbog inhibicije enzima CYP3A4, što može povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona.
Zbog opsežnog metaboliziranja putem jetrenog sustava citokroma CYP3A4, itrakonazol može ulaziti u interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju tim putem. Itrakonazol može smanjiti eliminaciju lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što rezultira povišenim koncentracijama

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

tih lijekova u plazmi, zbog čega se mogu pojačati i/ili produžiti kako terapijski učinci, tako i nuspojave tih lijekova.
Postoje izvješća da antidepresivi (npr. fluvoksamin i fluoksetin) mogu povećati serumske razine metadona.
Paroksetin je jaki inhibitor enzima CYP2D6; u dozi od 20 mg dnevno značajno je povisio koncentracije (R)-metadona u skupini od osam brzih CYP2D6 metabolizatora za prosječno 32%.

Pokazalo se da fluvoksamin povećava plazmatske koncentracije oba enantiomera metadona. Čini se da je razlog taj što fluvoksamin može inhibirati jetreni metabolizam metadona putem izoenzima CYP3A4, što se potvrdilo u ispitivanjima *in vitro*. Dostupne informacije pokazuju da je potreban nadzor bolesnika na metadonu kad započinju ili prestaju uzimati fluvoksamin, kako bi se eventualno prilagodila doza metadona.
Sertralin može inhibirati metabolizam metadona tijekom prvih nekoliko tjedana istodobne primjene.
Nefazodon je jaki inhibitor enzima CYP3A4 u jetri. Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene metadona i nefazodona, ali predviđa se interakcija zbog inhibicije enzima CYP3A4, što može povisiti razinu metadona u serumu i/ili pojačati djelovanje metadona.
Sok od grejpa je pokazao inhibicijske učinke na enzim CYP3A4 i P-glikoprotein na intestinalnoj razini. Uzimanje soka od grejpa povezano je s umjerenim povećanjem biološke raspoloživosti metadona, no ne mogu se isključiti i puno jači učinci u nekih bolesnika, stoga se ne preporučuje piti sok od grejpa za vrijeme liječenja metadonom.

Otežano disanje praćeno konfuzijom i trzajima mišića zabilježeni su pri istodobnoj primjeni metadona i antagonista histaminskih H_2 receptora, poput cimetidina.

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

Didanozin i stavudin: metadon smanjuje AUC i maksimalnu koncentraciju (C_{max}) didanozina i stavudina, smanjujući tako biološku raspoloživost tih lijekova. Nadalje, metadon može usporiti apsorpciju i pojačati metabolizam prvog prolaska tih lijekova.

Zidovudin: metadon povećava plazmatsku koncentraciju zidovudina nakon peroralne i intravenske primjene, a izaziva i povećanje AUC-a zidovudina nakon peroralne primjene, više nego nakon intravenske primjene. Takvi učinci nastaju zbog inhibicije glukuronidacije zidovudina i njegovog smanjenog klirensa putem bubrega. Tijekom liječenja metadonom, bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog mogućih toksičnih učinaka zidovudina, zbog kojih može biti potrebno smanjiti dozu lijeka. Bolesnici koji uzimaju oba lijeka mogu razviti tipične simptome ustezanja od opioida (glavobolju, mijalgije, umor i razdražljivost).

Inhibitori virusnih proteaza: inhibitori proteaza (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir i ritonavir/sakvinavir) mogu inhibirati metabolizam metadona; značajnije reakcije nastupile su s ritonavirom.

Abakavir: devetnaest bolesnika na početku programa liječenja metadonom dobilo je jednokratnu dozu abakavira (600 mg) i počelo uzimati metadon. Nakon 14 dana, počeli su istodobno primati abakavir i metadon tijekom sljedećih 14 dana. Rezultati su pokazali statistički značajan porast (23%) klirensa metadona u posljednjih 14 dana, ali nije bilo promjena u vremenu do postizanja vršne koncentracije ili poluvijeku eliminacije. Osim toga, opaženo je značajno smanjenje (34%) vršne koncentracije i produljenje (67%) razdoblja do postizanja vršne koncentracije abakavira tijekom prvih 14 dana. Uvođenje abakavira i amprenavira u pet ovisnika liječenih metadonom rezultiralo je srednjim smanjenjem početne koncentracije metadona na 35%, uz nuspojave kompatibilne s reakcijama ustezanja u dva bolesnika.

Efavirenz: ovaj lijek inducira metabolizam metadona putem citokroma CYP3A4. Nakon trotjednog liječenja efavirenzom, prosječna vršna koncentracija metadona bila je snižena za 48%, a AUC za

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

57%. Ako se dodaje terapiji bolesnika na liječenju metadonom, efavirenz bi mogao izazvati sindrom ustezanja koji obično počinje nakon dva tjedna liječenja efavirenzom, ali može trajati i do 28 dana. Zbog toga može biti potrebno prilagoditi dozu metadona.

Nevirapin: nevirapin inducira metabolizam metadona putem obitelji citokroma P450. Istodobna primjena nevirapina i metadona u 21 osoba inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV) značajno je smanjilo AUC metadona za prosječno 41%. Kad se metadon primjenjuje s nevirapinom, opravdano je prilagoditi dozu metadona.

Tvari koje povećavaju kiselost mokraće: metadon je slaba baza. Tvari koje povećavaju kiselost mokraće (amonijev klorid) mogu pojačati klirens metadona putem bubrega. U takvoj situaciji potrebno je povisiti dozu metadona.

Farmakodinamičke interakcije

Agonisti/antagonisti opioida: nalokson i naltrekson imaju antagonističko djelovanje metadonu i izazivaju sindrom ustezanja.
Buprenorfin, butorfanol, nalbufin i pentazocin mogu djelomično blokirati analgeziju i pojačati respiratornu depresiju i depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS) izazvanu metadonom. Kada se ti lijekovi koriste u kombinaciji s metadonom, mogu izazvati i pojačati neurološke, respiratorne i hipotenzivne učinke. Aditivni ili antagonistički učinci ovise o dozi metadona i češći su kad je doza metadona niska ili umjereno visoka. Ti lijekovi mogu izazvati sindrom ustezanja u bolesnika na kroničnoj terapiji.

Depresori SŽS-a: lijekovi s depresornim djelovanjem na SŽS mogu pojačati respiratornu depresiju i hipotenziju, zbog čega može biti neophodno smanjiti dozu jednog ili oba lijeka.
Opći anestetici, sedativi, hipnotici, neuroleptici, anksiolitici i triciklički antidepresivi mogu pojačati depresorni učinak, a antipsihotici sedativni i hipotenzivni učinak metadona pri istodobnoj primjeni s njime.

Lijekovi sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini i lijekovi srodni benzodiazepinima: istodobna primjena opioida i lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene potrebno je ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

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

Serotoninergički lijekovi: 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 (vidjeti dio 4.4.).

MAO inhibitori: konkomitantna primjena MAO inhibitora i metadona može rezultirati inhibicijom središnjeg živčanog sustava, ozbiljnom hipotonijom i/ili apneom. Istodobna primjena te primjena unutar dva tjedna od prestanka uzimanja MAO inhibitora je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Lijekovi koji produljuju QT interval: metadon se ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji mogu produljiti QT interval, poput antiaritmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsihotika (tioridazin, haloperidol, fenotiazini), antidepresiva (paroksetin, sertralin) i makrolidnih antibiotika (eritromicin, klaritromicin) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Antidijaroici: istodobna uporaba metadona i lijekova protiv proljeva (difenoksilat i loperamid) može prouzročiti tešku konstipaciju i pojačati depresiju SŽS-a. Opioidni analgetici, u kombinaciji s antimuskarinskim lijekovima, mogu prouzročiti tešku konstipaciju ili paralitički ileus, osobito pri kroničnoj uporabi.

Oktreotid: ovaj lijek može smanjiti analgetičke učinke metadona i morfija. U slučaju da se smanji ili izgubi učinak kontrole boli, valja razmotriti prekid primjene oktreotida.

Alkohol: alkohol može inducirati tešku respiratornu depresiju i hipotenziju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Dokazi o sigurnosti primjene metadona tijekom trudnoće u ljudi nisu zadovoljavajući. 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.
Trudnice s ovisnošću o opioidima moraju biti pod specijalističkom kontrolom porodničara i pedijatara s iskustvom u liječenju takvih bolesnica. Zbog potencijalne pojave niza nuspojava u fetusa i novorođenčeta, valja pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije primjene metadona u trudnica. Moguće nuspojave u fetusa i novorođenčeta uključuju respiratornu depresiju, nisku porođajnu težinu, sindrom ustezanja u novorođenčeta i povećanu stopu mrtvorođenosti. Tijekom poroda postoji rizik od želučane staze i aspiracijske upale pluća u majke.

Uslijed povećanog rizika od depresije disanja u novorođenčeta upotreba metadona neposredno prije i tijekom poroda je kontraindicirana.

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
Dugotrajna primjena opioida može sniziti razinu spolnih hormona, što bi moglo uzrokovati probleme s plodnošću u ljudi (vidjeti dio 4.4.).
Ispitivanja provedena u muškaraca koji su bili na terapiji metadonom pokazala su da metadon smanjuje serumsku razinu testosterona i značajno snižava volumen ejakulata i motilitet spermija. Broj spermija u ispitanika na metadonu bio je dvostruko veći od onog u kontrolnoj skupini, no to je odraz nedostatka dilucije iz sjemenskih izlučevina.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici ne bi smjeli voziti niti raditi sa strojevima za vrijeme liječenja metadonom. Metadon može prouzročiti omamljenost i smanjiti budnost i sposobnost upravljanja vozilom. Nakon koliko vremena bolesnik može bez opasnosti nastaviti s takvim aktivnostima ovisi o pojedinom bolesniku i o tome mora odlučiti liječnik.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Nuspojave primjene metadona općenito su iste kao kod primjene drugih opioida, a najčešće uključuju mučninu i povraćanje.
Dugotrajna uporaba metadona može dovesti do ovisnosti nalik onoj o morfiju.
Apstinencijski sindrom nalik je apstinencijskom sindromu koji se razvija kod ovisnosti o morfiju i heroinu, no slabijeg intenziteta i duljeg trajanja.
Najozbiljnija nuspojava primjene metadona je respiratorna depresija, koja se može pojaviti tijekom faze stabilizacije. Zabilježeni su i apneja, šok i srčani zastoj.

Nuspojave se klasificiraju prema klasi organskog sustava i učestalosti.
Sljedeće smjernice su korištene za klasifikaciju nuspojava:

Vrlo često (≥1/10)
Često (≥1/100 i <1/10)
Manje često (≥1/1000 i <1/100)
Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Vrlo rijetko (<1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Srčani poremećaji
Rijetko: bradikardija, palpitacije, zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala i *torsade de pointes*, naročito uz visoke doze, srčani zastoj.

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Nepoznato: reverzibilna trombocitopenija zabilježena je u bolesnika s kroničnim hepatitisom.

Poremećaji imunološkog sustava
Nepoznato: anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok.

Psihijatrijski poremećaji
Često: euforija, halucinacije.
Manje često: disforija, agitacija, insomnija, dezorijentiranost, smanjenje libida.
Nepoznato: ovisnost o lijeku, apstinencijski sindrom.

Poremećaji živčanog sustava
Vrlo često: ošamućenost, omaglica.
Često: sedacija.
Manje često: glavobolja, sinkopa.
Nepoznato: serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji oka
Često: zamućenje vida, mioza, suhoća oka.

Poremećaji uha i labirinta
Često: vertigo.
Nepoznato: gubitak sluha.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
Manje često: respiratorna depresija, plućni edem, egzacerbacija astme, suhoća nosa.
Rijetko: respiratorni arest.
Nepoznato: sindrom centralne apneje u spavanju.

Poremećaji probavnog sustava

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Vrlo često: mučnina, povraćanje.
Često: konstipacija.
Manje često: kserostomija, glositis.
Rijetko: hipomotilitet crijeva (ileus).
Nepoznato: akutni pankreatitis.

Poremećaji metabolizma i prehrane
Često: retencija tekućine.
Manje često: anoreksija.
Nepoznato: hipokalijemija, hipomagnezijemija, hipoglikemija.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
Manje često: retencija urina, poteškoće pri mokrenju, antidiuretski učinak.
Nepoznato: metadon poput ostalih opioida može uzrokovati spazam u urinarnom traktu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Često: prolazan osip, pojačano znojenje.
Manje često: pruritus, urtikarija, druge kožne reakcije.
Rijetko: hemoragijska urtikarija.

Endokrini poremećaji
Rijetko: dugotrajna primjena može dovesti do hiperprolaktinemije.
Nepoznato: adrenalna insuficijencija (vidjeti dio 4.4.).

Krvožilni poremećaji
Manje često: crvenilo lica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, kolaps.
Rijetko: šok.

Poremećaji jetre i žuči
Manje često: spazam žučnih vodova.
Nepoznato: disfunkcija Oddijeva sfinktera.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki
Manje često: impotencija, dismenoreja ili amenoreja, galaktoreja.
Nepoznato: ginekomastija i smanjenje fertiliteta zabilježeni su kod dugotrajne upotrebe metadona, (vidjeti dio 4.6.), seksualna disfunkcija (erektilna disfunkcija, poremećaji libida, poremećaji orgazma), smanjene razine spolnih hormona (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Često: umor, omamljenost.
Manje često: edem donjih ekstremiteta, astenija, edem, hipotermija.

Pretrage
Često: povećanje tjelesne mase.

U periodu od nekoliko tjedana nuspojave postupno jenjavaju, uz iznimku konstipacije i pojačanog znojenja, koji često ostaju dugo prisutni.

Apstinencijski sindrom
Kronična uporaba opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke ovisnosti. Pojava apstinencijskog sindroma može biti precipitirana naglim prekidom liječenja opioidom ili primjenom opioidnih antagonista. Simptomi ustezanja koji se mogu primijetiti nakon prekida opioida uključuju: bolove u tijelu, dijareju, piloerekciju, anoreksiju, nervozu ili nemir, rinoreju, kihanje, tremor ili drhtanje, abdominalne kolike, mučninu, poremećaje spavanja, prekomjerno znojenje i zijevanje, slabost, tahikardiju i neobjašnjivu vrućicu. Ti su simptomi obično blage naravi u slučaju postupnog

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

smanjenja doze i prekida liječenja.

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.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi
Slični su onima pri predoziranju morfijem. Znakovi teškog predoziranja uključuju respiratornu depresiju, izrazitu pospanost koja napreduje do stupora ili kome, maksimalno sužene zjenice, mlohavost skeletne muskulature, hladnu i ljepljivu kožu i ponekad bradikardiju i hipotenziju. Prijavljena je hipoglikemija. Uz predoziranje metadonom opažena je toksična leukoencefalopatija. U slučaju teškog predoziranja, osobito intravenskim putem, mogu nastupiti apneja, cirkulacijski kolaps, srčani arest i smrt.

Liječenje
Liječenje se sastoji od simptomatskih mjera i primjene antidota. Mora se osigurati prohodnost dišnih putova i po potrebi uvesti asistirana ili kontrolirana ventilacija. Može biti potrebno primijeniti opioidne antagoniste, ali valja imati na umu da metadon ima dulji poluvijek eliminacije (36-48 sati), od opioidnih antagonista (1-3 sata), pa se njihova primjena mora ponavljati po potrebi. Antagonist se ne smije primijeniti ako nema klinički značajne respiratorne ili srčane depresije. Preporučuje se primjena naloksona.
Kisik, intravenska tekućina, vazokonstriktori i druge potporne mjere primjenjuju se prema indikaciji. U osoba s fizičkom ovisnošću o opioidima, primjena uobičajene doze opioidnih antagonista izazvat će akutni sindrom ustezanja; uporabu antagonista u takvih osoba potrebno je izbjegavati, no ako se antagonist mora primijeniti zbog liječenja respiratorne depresije, potrebno ga je primijeniti s velikim oprezom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS; lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima.
ATK oznaka: N07BC02

Metadonklorid je sintetski derivat difenilheptana i predstavlja opioidni agonist koji izaziva svoj učinak primarno na μ-receptore. U usporedbi s morfinom, njegovo djelovanje je 3-4 puta jače. Metadon se selektivno veže na specifične opioidne receptore u mozgu (limbički sustav, talamus, strijatum, hipotalamus, mezencefalon i leđnu moždinu) mijenjajući provodnost i osjetljivost na bol stimuliranjem endogenog sustava za inhibiciju boli. Njegovo centralno djelovanje također rezultira sedacijom, respiratornom depresijom, inhibicijom centra za kašalj, miozom, povraćanjem, smanjenom diurezom. Povećanje tonusa glatkih mišića koje dovodi do smanjenja gastrointestinalne peristaltike rezultat je perifernog djelovanja metadona.
Analgetički učinak metadona počinje oko 30-60 minuta nakon oralne primjene. Trajanje djelovanja u netolerantnih bolesnika je približno 4-6 sati; povećava se nakon ponovljene primjene zbog akumulacije metadona ili aktivnih metabolita i traje približno 22-48 sati nakon oralne primjene u bolesnika na metadonskom održavanju. Kako se javlja akumulacija nakon ponavljanih doza, učinak se može produljiti, ali isto tako može se smanjiti kako se razvija tolerancija.
Pojedinačna doza metadona ima manje sedativno djelovanje od pojedinačne doze morfina.
Pri kontinuiranoj primjeni, metadon može dovesti do križne tolerancije na euforični učinak drugih

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

opioidnih lijekova, te na taj način smanjiti želju bolesnika za takvim lijekovima. Zamjena morfina ili drugih opioida metadonom smanjuje konstipaciju i potrebu za laksativima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Metadon se brzo apsorbira nakon oralne primjene i ima visoku bioraspoloživost (približno 80%). Efektivne koncentracije u plazmi postižu se za 30 minuta, a vršne za 4 sata.

Distribucija
Metadon podliježe znatnoj distribuciji u tkiva (volumen distribucije iznosi 4,0 L/kg). Niže koncentracije postižu se u krvi i mozgu, a više u bubrezima, slezeni, jetri i plućima. Njegovo vezanje na proteine plazme iznosi 60-90%, glavni protein vezanja u plazmi je α-kiseli glikoprotein. Metadon se snažno veže na proteine u različitim tkivima, osobito u mozgu, što objašnjava njegov kumulativni učinak i sporu eliminaciju. Metadon prolazi placentarnu barijeru.

Biotransformacija
Metadon se uglavnom metabolizira u jetri; lijek podliježe N-demetilaciji (u glavni metabolit 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin i sporedni 2-etil-3,3-difenil-5-metilpirolidin) uglavnom posredovanoj enzimom CYP3A4, no i ostali CYP450 izoenzimi su uključeni u manjem opsegu (primjerice CYP2D6, CYP2B6 i CYP1A2). Ne dolazi do konjugacije. Opisani su i drugi metaboliti, uključujući metadol i normetadol. Jetra može poslužiti za pohranu nepromijenjenog metadona gdje se nespecifično veže i ponovno oslobađa uglavnom nepromijenjen.

Eliminacija
Poluvijek eliminacije metadona značajno varira (raspon od 15-60 sati s prosjekom od 25 sati). Nakon primjene pojedinačne oralne doze od 15 mg, 25% se izlučuje urinom tijekom prva 24 sata i više od 25% tijekom slijedeća 72 sata. Mala količina metadona izlučuje se nepromijenjena urinom. Metadon se izlučuje glomerularnom filtracijom i podliježe renalnoj resorpciji. Resorpcija metadona se smanjuje ako se smanjuje pH urina. Izlučivanje metadona i njegovih krajnjih metaboličkih produkata urinom je ovisno o dozi i predstavlja glavni put izlučivanja samo za doze koje dostižu 55 mg dnevno. Metaboliti metadona izlučuje se i fecesom i putem žuči. U nekih bolesnika metadon i jedan njegov metabolit primijećeni su u znoju u većim količinama od onih pronađenih u urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost: razvojne abnormalnosti središnjeg živčanog sustava zabilježene su u nestandardnim ispitivanjima kod hrčaka i miševa s visokim dozama u ranoj fazi gravidnosti.
Kancerogenost: nestandardna dugoročna ispitivanja kancerogenosti kod glodavaca ne ukazuju na kancerogeni potencijal metadona.
Nema drugih nekliničkih podataka od značaja za propisivača koji bi mogli biti dodani već navedenima u ovom sažetku opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

sorbitol, tekući, nekristalizirajući (E420)
glicerol (E422)
natrijev benzoat (E 211)
citratna kiselina hidrat (E330)
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.
Otopina je valjana mjesec dana nakon prvog otvaranja bočice/boce ako se čuva na temperaturi ispod 25ºC.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 ml otopine u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim zatvaračem, u kutiji. Priložena je plastična graduirana pipeta od 5 ml (podjela po 0,2 ml).
1000 ml otopine u smeđoj staklenoj boci s plastičnim zatvaračem, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

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

HR-H-936874875

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. veljače 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. studenog 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. listopada 2026.

HALMED
02 - 10 - 2026
ODOBRENO