

Н. Зрзевски

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

НЕРТANON / ХЕПТАНОН 10 mg/ml перорални капки, раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор (30 капки) содржи 10 mg метадон хидрохлорид.

Експципиенси со познато дејство:

1ml раствор содржи 1,0 mg метилпарахидроксибензоат (E218).

За комплетната листа на експципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Перорални капки, раствор.

Бистар, безбоен раствор

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Метадонот е индициран за смирување на силна болка на која не дејствуваат неопиодните аналгетици (болки кај терминално болни пациенти, хепатални и билијарни колики, постоперативна и посттравматска болка, болка кај акутен инфаркт на миокардот).

Метадонот е индициран за лекување на зависност (спречување на апстиненцијален синдром кај зависници) од наркотици (хероин и други наркотици).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето треба да го започне и да го следи лекар искусен во лекување на индицираните состојби.

Дозирање

Висината на дозата и зачестеноста на дозирањето се прилагодуваат кај секој пациент индивидуално, во зависност од јачината и траењето на болката, состојбата на пациентот, други истовремено и претходно примени лекови и од одговорот на пациентот.

Силна болка од било која причина

Висината на дозата за аналгезија е 2,5 до 10 mg (0,25 ml односно 7 капки до 1 ml односно 30 капки) секои 4 до 12 часа, во зависност од интензитетот на болката, висината на дозата и дали се употребува почетна доза или терапија на одржување.



[Handwritten signature]

Вообичаената доза изнесува 5 до 10 mg (0,5 ml односно 15 капки до 1 ml односно 30 капки) на секои 6 до 8 часа. За сузбивање на изразито силна болка во случај на толеранција, целокупната дневна доза може постепено да се зголемува на 80 mg (8 ml односно 240 капки) и повеќе со следење на пациентот.

Лекување на зависност

Во лекувањето на зависност од наркотици се применуваат само пероралните форми. Вообичаената доза со која за време на детоксикацијата се контролираат апстиненцијалните симптоми и се одржува потребната рамнотежа меѓу апстиненцијалните и наркотичните симптоми изнесува 20 до 40 mg (2 ml односно 60 капки до 4 ml односно 120 капки) дневно. Понекогаш е потребна и поголема доза, а најголема дозволена доза изнесува вкупно 120 mg (12 ml што изнесува 1 цело шишенце и дополнителни 60 капки) на ден. Откако ќе се постигне стабилно ниво на дозирање, стабилизацијата може да продолжи уште два или три дена, а потоа обично количината на метадон постепено се намалува. Брзината со која се намалува дозата се одредува за секој пациент индивидуално. Употребената доза постепено се намалува, кај секој пациент индивидуално, секој ден или секој втор ден, во зависност од одговорот на пациентот. Количината на применетиот метадон секогаш мора да биде доволна за да ги одржува апстиненцијалните симптоми на подносливо ниво. Исто така и дозата на одржување се одредува за секој пациент поединечно.

Сите пациенти кои се лекуваат од зависност, а добиваат повеќе од 100 mg (10 ml капки што изнесува цело шишенце) метадон дневно, потребно е да бидат под секојдневен надзор во текот на првите три месеци од лекувањето.

Посебни популации на пациенти

Оштетување на функцијата на бубрезите

Потребно е внимание при препишување на метадон кај пациенти со оштетена бубрежна функција, со внимателно следење на состојбата на пациентот. Зависно од тежината на оштетување на функцијата на бубрезите потребно е продолжување на интервалот до употреба на следната доза, и намалување на дозата (видете дел 5.2).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Потребна е посебна претпазливост при дозирање кај пациенти со оштетена хепатална функција, со внимателно следење на состојбата на пациентот. Зависно од тежината на оштетувањето на хепаталната функција потребно е намалување на дозата (видете дел 5.2).

Педијатриска популација

Употребата на метадон е контраиндицирана кај деца (видете дел 4.3). Не се препорачува примена кај адолесценти помлади од 16 години поради недоволно податоци за безбедноста и ефикасноста (видете дел 4.4).



Постари лица

Постари, тешко болни или ослабени пациенти, како и оние со респираторни проблеми можат да бидат почувствителни на дејствата на метадон, и поради опасност од депресија на дишењето треба да им се дадат пониски почетни дози. Тие се чувствителни и на аналгетското дејство на метадонот, и затоа ќе бидат потребни помали дози или подолги интервали помеѓу поедини дози за осигурување на ефикасна аналгезија.

Начин на употреба

За перорална употреба.

Капките можат да се земаат без претходно разредување, по што треба да се испие чаша вода или сок.

4.3 Контраиндикации

- Респираторна депресија, опструктивна болест на дишните патишта. Не се препорачува употреба за време на акутен напад на астма.
- Истовремена примена со инхибитори на моноаминооксидаза (МАО- инхибитори), или во рок од две недели по прекинот на лекувањето со истите.
- Пациенти зависни од неопиоидни лекови.
- Не се препорачува примена на лекот за време на породување (продолженото времетраење на дејството го зголемува ризикот од неонатална депресија).
- Метадонот не е соодветен за лекување на деца.
- Позната пречувствителност на метадон хлорид или на некоја од ексципиенсите наведени во дел 6.1.
- Зголемен интракранијален притисок или повреда на главата.
- Феохромоцитом.
- Ризик од паралитичен илеус (вклучувајќи лек индуцирана гастроинтестинална хипотонија).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Потребна е претпазливост кај пациенти со хепатална или ренална дисфункција, хипотироидизам или хипетрофија на простата.

Кај постари или болни пациенти, повторени дози смее да се даваат со голема претпазливост.

Толеранција/Зависност

Метадонот е супстанција која предизвикува зависност. Метадонот има долг полуживот и може да се акумулира. Одредена поединечната доза која ги ублажува симптомите, ако се повторува секојдневно може да доведе до акумулација и можна смрт.



Толеранција и зависност може да развијат како и кај морфинот.

Метадонот може да предизвика поспаност и намалување на свеста, иако толеранција на овие ефекти може да се појави по повторена употреба.

Апстиненцијален синдром

Нагло прекинување на лекувањето може да доведе до појава на симптоми на апстиненција, кои се слични на оние предизвикани од морфинот, но се со помал интензитет и траат подолго. Поради ова, прекилот на лекувањето треба да се спроведува постепено.

Респираторна депресија

Поради бавната акумулација на метадон во ткивата, респираторната депресија може да не биде очигледна во тек на првата или втората недела и може да доведе до влошување на астмата поради ослободување на хистамин.

Хепатални нарушувања

Потребна е претпазливост бидејќи метадон може да предизвика порто-системска енцефалопатија кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб. Како и другите опоици, метадон може да предизвика опстипација, што е особено опасно кај пациенти со тешко хепатално оштетување и треба навремено да се превземат мерки за да се избегне опстипација.

Нарушувања на билијарниот тракт.

Новороденчиња/деца

Со оглед на фактот дека постои зголемен ризик од респираторна депресија кај новороденчињата и бидејќи моментално нема доволно објавените податоци за употребата кај деца, метадонот не се препорачува за лекување на деца помлади од 16 години.

Доколку случајно се примени, метадонот претставува особена опасност за децата дури и при мали дози.

Постојат извештаи за новороденчиња изложени на метадон за време на бременоста кои развиле визуелни нарушувања, особено, нистагмус. Каузалната врска со метадон во изолација не е утврдена бидејќи фактори како што се други лекови земени за време на бременоста, на пр. бензодиазепини, внес на алкохол и лекови користени за лекување на неонатален апстиненцијален синдром, на пр. фенобарбитал, може да играат улога во појавените несакани реакции.

Дополнителни предупредувања

Кај новороденчињата чии мајки земале метадон можна е појава на апстиненцијални симптоми.

Метадонот треба да се применува со голема претпазливост кај пациенти со акутен алкохолизам, конвулзивни нарушувања и со повреди на главата.



Метадонот, како и другите опијати, имаат потенцијал да го зголемат интракранијалниот притисок, особено ако е тој веќе покачен.

Метадонот треба да се применува со голема претпазливост кај пациенти со хипотироидизам, адренотропна инсуфициенција, хиперплазија на простатата, хипотензија, шок, воспалителни или опструктивни нарушувања на цревата или мијастенија гравис.

Пријавени се случаи на продолжување на *QT* интервалот и *torsade de pointes* за време на лекувањето со метадон, особено при високи дози (>100 mg/ден). Метадонот треба претпазливо да се дава кај пациенти со ризик за развој на продолжување на *QT* интервалот, како на пример кај пациенти со:

- историја на абнормалности во срцевата спроводливост
- напредната или исхемична срцева болест
- заболувања на црниот дроб
- фамилијарна историја на ненадејна смрт
- нарушување на електролитите, како на пример хипокалемија и хипомагнезијемија
- истовремена употреба на супстанции кои имаат потенцијал да го продолжат *QT* интервалот
- истовремена употреба на супстанции кои можат да предизвикаат нарушување на електролитите
- истовремена употреба на инхибитори на цитохром P450 CYP3A4 (видете дел 4.5)

Кај пациентите со препознаени фактори на ризик за продолжување на *QT* интервалот, или во случај на истовремена терапија со лекови кои имаат потенцијал да го продолжат *QT* интервалот, се препорачува ЕКГ мониторирање пред почеток на терапијата со метадон како и понатамошно следење на ЕКГ-то во текот на стабилизирањето на дозата.

Се препорачува следење на ЕКГ-то и кај пациенти кај кои не се забележани фактори на ризик од продолжување на *QT* интервалот пред зголемување на дозата над 100 mg/ден и 7 дена по зголемување на дозата.

Неопходна е претпазливост кај пациенти кои истовремено земаат други ЦНС депресори.

Помошни супстанции

Овој лек содржи метилпарахидроксибензоат кој може да предизвика алергиски реакции (можни се и реакции на одложена пречувствителност) исклучително бронхоспазам.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

MAO- инхибитори:



Истовремена употреба на МАО- инхибитори е контраиндицирана (видете дел 4.3) бидејќи тие може да ги продолжат и да ги зголемат респираторните депресивни ефекти на метадон.

ЦНС депресори:

Анестетици, хипнотици (вклучувајќи бензодиазепини, хлорал хидрат и хлорметиазол), анксиолитици, седативи, барбитурати, фенотиазини, некои други посилни средства за смирување и трициклични антидепресиви може да ги зголемат општите депресивни ефекти на метадон кога се користат истовремено. (Видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот). Антипсихотиците можат да ги зголемат седативните ефекти и хипотензивните ефекти на метадонот.

Метадон може да ги зголеми нивоата на десимипрамин до два пати.

Постојат податоци дека антидепресивните лекови (на пример, флувоксамин и флуоксетин) може да ги зголемат серумските нивоа на метадон.

Алкохолот може да ги зголеми седативните и хипотензивните ефекти на метадонот и да ја зголеми респираторната депресија.

Хистамински H_2 антагонисти:

Хистаминските H_2 антагонисти, како што се циметидин, може да го намалат врзувањето на метадонот за протеините што резултира со зголемување на опијатното дејство.

Антибактериски лекови

Рифампицин: намалени плазма нивоа и зголемена уринарна екскреција на метадон може да се случи со истовремена администрација на рифампицин. Може да биде потребно прилагодување на дозата на метадон.

Ципрофлоксацин: плазма нивоата на метадон може да се зголемат со истовремена администрација на ципрофлоксацин поради инхибиција на CYP 1A2 и CYP 3A4. Може да дојде и до намалени серумски концентрации на ципрофлоксацин. Истовремената употреба може да доведе до седација, конфузија и респираторна депресија.

Еритромицин: Теоретски, ова може да го зголеми нивото на метадон, поради намалениот метаболизам на метадон.

Флуконазол и кетоконазол: може да ги зголемат нивоата на метадон, поради намалениот метаболизам на метадон.

Антиконвулзивите (Фенитоин, Фенобарбитал, Карбамазепин и Примидон)

Го индуцираат метаболизмот на метадон и може да има ризик од апстиненцијален синдром. Треба да се разгледа можноста за прилагодување на дозата на метадон.



РН на урината:

Лековите кои ја закиселуваат или ја алкализираат урината може да имаат влијание врз клиренсот на метадон, бидејќи се зголемува при кисела рН вредност и се намалува при алкална рН вредност.

Опиоидни агонисти аналгетици:

Аддитивна ЦНС депресија, респираторна депресија и хипотензија

Опиоидни антагонисти:

Налоксон и налтрексон ги антагонизираат аналгетските, ЦНС и респираторните депресивни ефекти на метадонот и брзо може да предизвикаат апстиненцијални симптоми (видете дел 4.9 Предозирање). Слично на тоа, бупренорфинот и пентазоцинот може да предизвикаат апстиненцијални симптоми.

Антиретровирусни агенси, како што се Невирапин, Ефавиренц, Нелфинавир, Ритонавир, Абацавир:

Врз основа на познатиот метаболизам на метадон, овие агенси може да ги намалат концентрациите на метадонот во плазмата преку зголемување на неговиот хепатален метаболизам. Метадон може да ја зголеми концентрацијата на зидовудин во плазмата. Наркотичен апстиненцијален синдром е пријавен кај пациенти третирани со некои ретровирусни агенси и метадон истовремено. Потребно е мониторирање на пациентите кои примаат терапија на одржување со метадон а кои започнуваат антиретровирусната терапија заради можната појава на апстиненцијални симптоми. Потребно е дозата на метадон да се прилагоди соодветно.

Циклизин и други седативни антихистаминици

Може да имаат дополнителни психоактивни ефекти; антимускарински ефекти при високи дози.

Други лекови:

Метадонот може да има ефект на другите лекови, како последица на намалување на гастро-интестиналниот мотилитет.

Тестови за бременост:

Метадон може да се интерферира со уринарните тестови за бременост.

Цитохром Р450 3А4 инхибитори:

Клиренсот на метадон е намален кога се коадминистрира со лекови кои ја инхибираат СУР3А4 активната, како што се некои анти-ХИВ агенси, макролидни антибиотици,



циметидин и азолни антифунгални агенси (бидејќи метаболизмот на метадон е посредуван од изоензимот на CYP3A4).

Кантарион:

Може да ги намали плазматските концентрации на метадон.

Сок од грејпфрут:

Постојат неколку анегдотски извештаи за зголемено ниво на метадон, поради намалениот метаболизам на метадон.

Лекови кои влијаат на гастричното празнење:

Домперидон и метоклопрамид може да ја зголемат брзината на започнувањето, но не и степенот на апсорпција на метадон преку анулирање на одложеното празнење на желудникот асоцирано со опиоиди. Спротивно на тоа, метадон може да го антагонизира ефектот на домперидон / метоклопрамид на гастроинтестиналната активност.

Антиаритмици:

Метадон ја одложува апсорпцијата на мексилетин.

Метадон и продолжување на QT интервалот

Кај пациентите кои земаат лекови кои влијаат на срцевата спроводливост, или лекови кои може да влијаат на електролитниот баланс постои ризик од срцеви настани кога метадон се зема истовремено. Ве молиме погледнете го делот 4.4.

4.6 Плодност, бременост и доење

Нема докази за безбедната употреба на метадон за време на бременост кај луѓето. Треба внимателно да се процени ризикот / користа пред администрацијата кај бремените жени поради можните несакани дејства кај фетусот и кај новороденчето, вклучувајќи респираторна депресија, мала тежина при раѓање, неонатален апстиненцијален синдром и зголемена стапка на мртвородени деца. Сепак, метадон не е поврзан со конгенитални малформации.

Може да биде потребно да се зголеми дозата на метадон ако се развијат апстиненцијални симптоми. Зголемен клиренс и намалени плазматски нивоа биле пријавени за време на бременоста.

За време на породувањето постои ризик од гастрична стаза и инхалациска пневмонија кај мајката и од фетален дистрес. Метадон не треба да се употребува за време на породување (видете 4.3 Контраиндикации).



Лактација: Метадонот се излачува во мајчиното млеко. Специјалистичка нега од акушер и педијатриски персонал со искуство во таквото раководење е потребно. Доколку доењето е потребно, дозата на метадон треба да биде што е можно пониска и детето да се следи за да се избегне седација. Доенчињата кои се дојат може да развијат физичка зависност и да покажат апстиненцијални симптоми.

Пријавени се извештаи за визуелни нарушувања кај новороденчиња по изложување на метадон за време на бременоста. Сепак, исто така биле присутни и други фактори и дефинитивна причинска врска со метадон не е утврдена (видете дел 4.4).

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Метадон силно влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини, за време на и по лекувањето со метадон, бидејќи може да предизвика поспаност и да ја намали способноста за навремено реагирање. Времето потребно за враќање на овие способности, по кое таквите активности може безбедно да се продолжат е исклучително зависно од пациентот и одлуката за повторно управување со моторни возила и ракување со машини мора да ја донесе лекар.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства на метадонот се генерално исти како и со другите опиоиди. Најчести несакани дејства се гадење и повраќање, кои се забележани кај околу 20% од пациентите лекувани со метадон надвор од болница и каде што лекарскиот надзор често не е задоволителен.

Најсериозно несакано дејство при употреба на метадон е респираторна депресија која може да се појави во текот на фазата на стабилизирање на дозата. Се појавиле и апнеја, шок и срцев арест.

Несаканите дејства наведени подолу се класифицирани според фреквенција и системска класа на органи. Овие реакции почесто се забележуваат кај не-опоид-толерантни индивидуи. Групирањето по фреквенција е дефинирано според следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Класификација на органските системи	на	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Непознато	Реверзибилна тромбоцитопенија е пријавена кај пациенти со опиоидна зависност со хроничен хепатитис



Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Чести	Ретенција на течност
	Непознато	Анорексија хипокалемија, хипомагнезијемија
Психијатриски нарушувања	Чести	Еуфорија, халуцинации
	Помалку чести	Дисфорија, зависност, агитација, несоница, дезориентација, намалено либидо
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Седација
	Помалку чести	Главоболка, синкопа
Нарушувања на очите	Чести	Замаглен вид, миоза, суви очи
	Непознато	Нистагмус
Нарушувања на увото и на лабиринтот	Чести	Вртоглавица
Срцеви нарушувања	Ретки	Брадикардија, палпитации, случаи на продолжен QT интервал и <i>torsades de pointes</i> се пријавени особено при високи дози на метадон
Нарушувања на васкуларниот систем	Помалку чести	Црвенило на лицето, хипотензија
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Пулмонален едем, егзацербација на астма, сув нос, респираторна депресија особено при големи дози
Нарушувања на дигестивниот систем	Многу чести	Гадење, повраќање
	Чести	Опстипација
	Помалку чести	ксеростомија, глоситис
Нарушувања на хепатобилијарниот систем	Помалку чести	Дискинезија на жолчните канали
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Транзиторен исип, потење
	Помалку чести	Јадеж, уртикарија, други видови на исип и во многу нечести случаи уртикарија со крварење
Ендокрини нарушувања	Непознато	Зголемени нивоа на пролактин при долготрајна администрација
Нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт	Помалку чести	Ретенција на урина, антидиуретски ефект
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки	Помалку чести	Намалена потенција, галактореја, дисменореја и аменореја
Општи нарушувања и реакција на местото на примена	Чести	Замор, сонливост
	Помалку чести	Едем на долните екстремитети, астенија, едем, хипотермија
Испитувања	Чести	Зголемување на телесната тежина

Пријавување на несаканите дејства

По добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од



здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот.

4.9 Предозирање

Симптоми: Сериозното предозирање се карактеризира со респираторна депресија, екстремна сомноленција која напредува до ступор или кома, максимално стеснети зеници, млитавост на скелетните мускули, студена и леплива кожа, а понекогаш и брадикардија и хипотензија. Кај тешки предозирања, особено при интравенски пат, може да се појави апнеја, циркулаторен колапс, срцев удар и смрт.

Терапија: Мора да се обезбедат проодни дишни патишта и асистирана или контролирана вентилација. Потребни се наркотични антагонисти, но треба да се запамети дека метадонот е депресив со долго дејство (36-48 часа) додека антагонистите делуваат 1-3 часа, така што третманот со антагонистите мора да се повтори колку што е потребно. Сепак, не треба да се администрира антагонист во отсуство на клинички значајна респираторна или кардиоваскуларна депресија. Се препорачува администрација на Налоксон.

Треба да се употреби кислород, течности за интравенска употреба, вазопресори и други супортивни мерки, ако има потреба. Кај лица со физичка зависност од наркотици, администрацијата на вообичаената доза на наркотичен антагонист може да предизвика акутен апстиненцијален синдром. Употребата на антагонист кај овие лица треба да се избегнува, доколку е можно, но ако мора да се користи за лекување на сериозна респираторна депресија, треба да се администрира со голема претпазливост.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Други лекови кои делуваат на нервниот систем; лекови за лекување на зависност од опиоиди, АТС ознака: N07BC02

Метадон е силен опиоиден агонист со дејства претежно на μ рецепторот. Аналгетската активност на рацематот речиси целосно се должи на l-изомерот, кој е најмалку 10 пати повеќе потентен како аналгетик од d-изомерот. D-изомерот нема значајна респираторна депресивна активност, но има антитусивен ефект. Метадон, исто така, има агонистичко дејство на κ и δ опијатните рецептори.

Како резултат на овие дејства настанува аналгезија, депресија на дишењето, потиснување на кашлицата, гадење и повраќање (преку влијание врз хеморецепторната тригер зона) и опстипација. Ефектот врз јадрото на окуломоторниот нерв, а можеби и на опиоидните



рецептори во пупиларните мускули предизвикува пупиларна констрикција. Сите овие ефекти се реверзибилни со налоксон со pA_2 вредност слична на онаа при антагонизам на морфинот. Како и многу други основни лекови, метадон влегува во мастоцитите и ослободува хистамин преку неимунолошки механизам. Тоа предизвикува синдром на зависност од морфински тип.

5.2 Фармакокинетски својства

Метадон е еден од опиоидите порастворливи во липиди, и добро се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, но е подложен на прилично екстензивен метаболизам на прв премин. Се врзува за албумините и други плазма протеини и на ткивните протеини (веројатно липопротеини), и концентрациите во белите дробови, црниот дроб и бубрезите се многу повисоки отколку во крвта. Фармакокинетиките на метадон се невообичаени, како резултат на екстензивното врзување за ткивните протеини и на прилично бавниот трансфер помеѓу некои делови од ткивата и од плазмата.

Со интрамускулна доза од 10 mg, максимална плазматска концентрација од 75 μg на литар се постигнува за еден час. Со редовна перорални дози од 100-120 mg на ден, плазма концентрации се зголемуваат од преку нивоа од околу 500 $\mu g / L$ до максимум од околу 900 $\mu g / L$ во 4 часа. Означени варијации во плазма нивоата се јавуваат кај зависни лица од стабилна доза на перорален метадон, без никаква врска со симптомите. Метадонот се излачува во потта и се наоѓа во плунката и во висока концентрација во желудочниот сок. Концентрација во крвта од папочна врвца е околу половина од нивото на мајката.

Полуживот по поединечна перорална доза е 12-18 (просечно 15) часа, делумно како одраз на дистрибуција во ткивните депоа, како и метаболизирањето и реналниот клиренс. Со редовни дози, ткивните резервоари се делумно исполнети, а полуживотот е продолжен до 13-47 (просечно 25) часа одразувајќи го само клиренсот.

Во првите 96 часа по администрацијата, 15 до 60% може да се обнови од урина, и како дозата се зголемува поголем процент на непроменет метадон се наоѓа таму. Киселоста на урината може да го зголеми реналниот клиренс за фактор од најмалку три, а со тоа значително се намалува полувремето на елиминација.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Не е применливо

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

метил парахидроксибензоат (E218),
пропилен гликол,
прочистена вода



6.2 Инкомпатибилност

Не се познати.

6.3 Рок на траење

4 години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура до 25°C, заштитен од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кафено стаклено шише со 10 ml раствор, со пластична капалка и полипропиленско капаче.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Не постојат посебни упатства.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/
ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО**

01.2013/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА КОРЕКЦИЈА НА ТЕКСТОТ

август, 2017 година.

