

Prof dr Marko Munjiza,
Nastavna baza Medicinskog fakulteta
Institut za mentalno zdravlje
11 000 BEOGRAD, Palmotićeve 37
e-mail: marko.munj@sbb.rs

Beograd, 14. Septembra 2007 god.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,
11152 Beograd, Vojvode Stepe 458
Telefon 381 11 2462-986, 2468-322
Telefaks: 381 11 3974-340
e-mail: hygia@alims. sr. gov. yu

PREDMET: Izveštaj o proceni kliničke i administrativne medicinske dokumentacije za registracija i stavljanje u promet leka *METADON ALKALOID®* (oralna solucija, gde 1 mg solucije sadrži 10 mg metadon hidohlorida). U leku se pored aktivne supstane nalaze sledeći ekspecijensi: sodium benzoat, glycerol, limunska kiselina, nekristalizovani 70% sorbitol, voda za injekcije. Proizvodjač leka je ALKALOID AD, 1000 Skoplje, Bul. Aleksandra Makedonskog 12, Republika Makedonija, koga u našoj zemlji zastupa Predstavništvo ALKALOD d.o.o., Palmira Toljatija 5/1, 11 000 Beograd, koga zastupa direktor predstavništva Marija Vukadinović, dipl. farm.

Poštovane kolege,

U prilogu Vam dosatvljam Izveštaj o proceni kliničke medicinske i administrativne dokumentacije za lek metadon hidroholid **METADON ALKALOID®**. proizvođača Alkaloid AD Skoplje, Bul Aleksandra Makedonskog 12, 1000 Skoplje, čiji je podnosilac zahteva: Alkaloid d.o.o., Beograd, Palmira Toljatija 5 1, 11 000 Beograd, koga zastupa direktor predstavništva Marija Vukadinović, dipl. farm. U zahtevu se traži mišljenje i izveštja o doumentaciji za tri faraceutska oblika pomenutog leka koji se razliku po jačini i pakovanju i to: (1) *Metadon Alkaloid ® 10 mg/1 ml u bočici sa 10 ml rastvora u kartonskoj kutiji*, (2) *10 mg, Metadon Alkaloid ® 10 mg/1 ml oralni rastvor, u staklenoj bočici 100 ml i* (3) *Metadon Alkaloid ® 10 mg/1 ml oralni rastvor, 1000 ml*

Navedeni izveštaj je sačinjen na osnovu dostavljene Dokumentacije ekspertu za procenu administrative i kliničke dokumentacije (*SmPC-sažetak karakteristika leka i PIL*), Broj: 2873/2007/40, zahtev broj 3894/2006/12; broj predmeta 17148/2007, Formiran 21.08.2007 i radni list br 2874-2007-40 (zahtev br. 3894/2006-12, kontrolni br. 17148/2007). Uz izveštaj takodje, dostavljam celokupnu dokumentaciju koju sam dobio od Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije 03. septembra 2007.godine.

Beograd, 14.IX 2007. godine

Prof dr Marko Munjiza, s. r.

**IZVEŠTAJ O PROCENI KLINIČKE DOKUMENTACIJE
ZA LEK METADON ALKALOID® ORALNA SOLUCIJA 10 MG/1 ML KAPI U
TRI RAZLIČITA PAKOVANJA I TO 10 ML, 100 ML I 1000 ML NAMENJEN
ZA PRIMENU U HUMANOJ MEDICINI**

Izveštaj o proceni dokumentacije sačinio:

Prof dr Marko Munjiza,
specijalista neuropsihijatrije,
redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
(Katedra za psihijatriju sa medicinskom psihologijom),

i
Šef Dnevne bolnice za psihotične poremećaje
Klinike za odrasle Instituta za mentalno zdravlje
Beograd, Palmotićeve 37
e-mail: imz@net.yu i marko.munj@sbb.co.yu,
telefon: + 381 (0)11 3307- 571 posao+ 381 (0)11 i 2180-363 kuća

SADRŽAJ

I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA	3
UVOD.....	3
II FARAMAKODINAMSKI PODACI.....	7
III FARAMAKOKINETIKA.....	9
<i>(Važniji Farmakokinetički parametri, podaci)</i>	
3.1. Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje.....	9
Apsorpcija.....	9
Distribucija.....	9
Metabolizam.....	10
Ekskrecija.....	10
IV KLINIČKO ISKUSTVA.....	11
4.1. Klinička ispitivanja (studije ishoda).....	11
V POSTMARKETINŠKE STUDIJE.....	15
5.1. Klinička ispitivanja u toku.....	15
5.2. Podaci o razlikama između metadona i drugih blokatora opoidnih receptora.....	15
VI NEŽELJENE REAKCIJE METADON.....	17
6.1. Neželjeni efekti metadona posle ukidanja leka.....	17
6.2. Dugoročni neželjeni efekti metadona.....	18
6.3. Toksični efekti metadona, predoziranje.....	18
6.4. Publikovana i nepublikovana klinička ispitivanja.....	19
VII INDIKACIJE ZA PRIMENU METADONA.....	19
7.1. Tretaman heroinske i drugih opijatskih zavisnosti	19
7.1.1. Terapijske indikacije.....	19
7.2. Druge indikacije metadon hidrohlorida.....	20
7.3. Doziranje i način primene.....	20
7.4. Terapija bola.....	22
7.5. Terapija upornog kašlja.....	22
7.6. Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem jetre i bubrega.....	22
7.7. Doziranje kod starijih i ispljenih pacijenata.....	23
7.8. Primena metadona u toku trudnoće.....	23
VIII KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMENU METADONA.....	22
8.1. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi metadona.....	25
8.2. Uticaj metadona na psihofizičke sposobnosti.....	25
IX INTERAKCIJE METADONA SA DRUGIM LEKOVIMA.....	25
9.1. Farmakokinetičke interakcije.....	25
9.2. Farmakodinamske interakcije.....	26
X PREDKLINIČKI PODACI O LEKU.....	27
XI BIBLIOGRAFSKI PODACI.....	28
XII OSTALI PODACI O LEKU.....	28
1. Izveštaj o proceni administrativne dokumentacije.....	28
1.1. Procena sažetka karakteristika leka.....	28
1.2. Procena upusta za upotrebu leka.....	29
XIII ZAKLJUČAK.....	29
XIV MIŠLJENJE I PREDLOG.....	30
XV BIBLIOGRAFSKI PODACI (spisak korišćene literature).....	31
XVI Osnovni biografski podaci autora izveštaja.....	37

I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

UVOD

Procenjuje se da oko 1,5 miliona stanovnika Evropske Unije su zavisnici od heroina. Kod mnogih ovih adikta ozbiljno je narušen kvalitet života sa mnogobrojnim fizičkim i psihosocijalnim rizicima (Solberg U et al, 2002). Farmakoterapija opioidne zavisnosti ima dosta dugu istoriju. «Heroinizam» je prva prepoznata zavisnost u SAD-u. Kasnije studije ovog problema vezane su uglavnom za usavršavanjem psihosocijalnih metoda tretmana. Klasičan metod detoksikacije predstavlja početa kratkotrajne susstitione tarapije. Za ovaj metod se tradicionalno koristi metadon. Terapija održavanja metadonom je dominantni vid psihofarmakoterapije opijatne zavisnosti od njenog uvođenja u praksu 1965.godine, od strane Dole i Nyswander. Počev od 1970.godine, u terapiji održavanja eksperimentalno se koristi i dugodelujući derivat metadona LAAM (levometadil acetat). Američka agencija za hranu i lekove(FDA), odobrila je ovu supstancu 1993.godine za korišćenje u terapiji odražavanja, te je ona sada u opštoj upotrebi kao sastavni deo programa za lečenje opijatne zavisnosti. Buprenorfin je takodje ispitivan u kliničkim istraživanjima, međutim ovaj preparat još uvek nije odobren od FDA, ali se velike nade polažu u njega kao alternativni preparat metadonu u terapiji održavanja opijatne zavisnosti.

Opioidni antagonisti predstavljaju nove farmakološke supstance za tretman apstinencijalnog sindroma i podržavanje kvalitetne apstinencije i za prevenciju recidiva kod različite oblika politoksikomanskog ponašanja i zloupotrebe. Danas za najveći broj nepeptidnih receptora poznati su brojni selektivni antagonisti. Prvo su otkriveni oni poreklom iz prorode i kasnije, sintetska hemija je dalo mnoštvo novih jedinjenja. U kliničkoj primeni su za sada uglavnom samo opioidni antagonisti. Oni su bez sumnje visokopotentni i selektivni antagonisti. Metadon hidrohlorid spada u najvažnije agoniste opioidnih OP3 (μ -mi) receptora u kliničkoj primeni. Za razliku od morfina, metadon koji mu je vrlo sličan ima značajnu prednost i to pre svega u znatno dužem i jačem analgetičkom delovanju zbog mnogo dužeg poluzivota. Zbog toga je korisna njegova primena u planiranju programa odvikavanja zavisnika koji su podvrgnuti "detoksikaciji», zbog heroinske zavisnosti (Rang HP i sar, 2005). Kao najvažnije indikacije metadona navode se: detoksikacija i program odvikavanja kod heroinomana, zatim kao analgetik, antitusik i za kvalitetnije održavanje postignute apstinencije kod heroinomana u psihosocijalnom tretmanu. Od kontraindikacija navode se: trudnoća, mala deca, horinčna oboljenja jetre i bubrega sa smanjenjem hepatičkim i renalnim klirensom i preosetljivost na ovaj lek Zahvaljujući ovoj grupi lekova značajno su poboljšanja saznanja o etiopatogenezi tooksikomanija i abuzusa heroina gde se sve više potvrđuje značaj opioidnog sistema u CNS-u (Varagić V i Milošević M, 2004, Klber, 1985). Efikasnot peroralne primene i bezbednost leka *metadon* potvrđjena je u mnogobrojnim randomiziranim, duplo-slepim kontrolisanim multicentričnim kliničkim studijama u velikom broju zemalja širom sveta uključujući posebno zemlje sa strogom legistativom za registraciju lekova kao npr. FDA u SAD, zemlje Evropske Unije, Japana, Kanade, Australije i dr. Lek pod navedenim zaštićenim imenom registrovan je u svim zemljama Jugoistočne Erpope uključujući neke republike bivše Jugoslavije. (Jakovljević V i sar, 2005, st. 281, Ivanović LJ i sar, 2004, Djukkić LJ i sar, 2006, Bazire S, 2003, Schatzberg FA, Nemeroff BC,1998, Janicek PH et al,1993, Rozenberg JF et al, 2005). Detoksikacija kao terapijska procedura obično traje 4 do 6 dana i nekoliko nedelja u dobro osmišljenom programu odvikavanja. Danas se ovaj metod primenjuje obično 4 do 6 dana. Većina kliničara ovaj tretam korisi do 21 dan. u dozi od 30 do 40 mg/dan. Za kupiranje apstinencijalnih simptoma danas se pored metadona koristi se *buprenorfin*, *levo-alfa-acetil-metadol (LAAM)* i *morfin* (Bickel et al, 1988, Solberg U et al, 2002). Prednosti susptucione terapije u odnosu na primenu klasičnih neuropsihofarmak potvrđjene su u brojnim duplo-slepim kontrolisanim studijama (Kosten & Kleber, 1988)

Metadon kao *sintetički derivat difenilheptana* spada u najvažnije agoniste peptidnih, opioidnih receptora u kliničkoj primeni OP3 ((μ -receptori) Za razliku od morfina koji mu je vrlo sličan ima značajnu prednost i to pre svega u znatno dužem delovanju (poluvreme eliminacije- $t_{1/2}$ iznosi oko 24 do 36 sati). Zbog toga je korisna njegova primena kod zavisnika koji su podvrgnuti "detoksikaciji", pošto poništava efekat doze opijata u koliko pacijent zapadne u krizu. Takodje poslednjih dvadesetak godina sve je veća njegova primena i u tretmanu različitih oblika opijatske heroinske i sličnih toksikomanija i zavisnika od opoida smanjujući rizik od recidiva, u podupiranju apstinencije i smanjenju želje za ovom vrstom psihoaktivnih (Rang HP i sar, 2005). Mnogobrojne su prednosti supstitucione terapije heroinomana sa metadonom. To su pre svega: bolji hijenski uslovi administriranja, bolji je kvalitete psihosocijalne rehabilitacije u programima odvikavanja ovih zavisnika, promeni su etički i zakonski uslovi za uključivanje u program lečenja i prevencije heroinomana, kod zavisnika dolazi do značajnog poboljšanja kvaliteta života zahvaljujući ovoj supstitucionoj terapiji i smanjena je smrtnost heroinomana zbog predoziranja heroinom (Capelehorn JRM et al, 1999, Drummoer OH et al, 1990, Alkaloid, 2007, Bertschy G, 1995, Farrell M et al, 1994). Zahvaljujući sve većoj primeni metadona u supstitucioj terapiji, došlo je do značajnog smanjenja transmisije HIV infekcija i Hepatitisa B i C, koje su inače bila redovan pratilac kod heroinomana, zbog i.v. aplikacije heroina (Solberg U et al, 2002). Metadon je preparat koji se koristi kako u kratkotrajnoj, tako i u dugotrajnoj detoksikaciji kod zavisnosti od opijata. S druge strane, terapija održavanja metadonom je tako dizajnirana da podrži pacijenta sa opijatnom zavisnošću tokom nekoliko meseci ili godina, dok on uz pomoć drugih terapijskih modaliteta radi na promeni disfunkcionalnog životnog stila. Od uvođenja metadonske terapije, iskustva sa ovim lekom su se jako obogatila i akumulirala u aproksimativno 1,5 miliona osoba (Gerstein 1992), što jasno ukazuje da je metadon siguran i efektan lek. Takodje, ovo iskustvo je pokazalo da , mada pacijenti na supstitucionoj terapiji metadonom pokazuju znake fiziološke zavisnosti i porast tolerancije na opijate, neželjena dejstva su minimalna a pacijentovo opšte stanje i nutritivni status se popravljaju. Metadonski program održavanja je licenciran i regulisan od strane FDA i Agencije za primenu lekova(DEA). Program i lekari koji ga sprovode moraju imati licencu za metadonski program održavanja sa regulativom u vezi propisivanja i izdavanja , kao i dvonedeljnu zalihu svakog opioida za pacijente koji su registrovani ili suspektno zavisni od opijata. Najveći broj klinika je ambulantnog tipa i otvorene su 6 – 7 dana nedeljno, a pacijenti svakodnevno dolaze u kliniku da prime terapiju, osim ako (i dok) pacijent "zaslužuje" privilegiju (da uzima lek kod kuće) na osnovu saradljivosti u vidu pridržavanja pravila klinike i abstinencije od ilegalnih supstanci. U metadonski program mogu da budu uključene osobe starije od 18 godina (ili mlađe uz pristanak legalnog tutora), pri čemu moraju imati znake fiziološke zavisnosti od heroina ili drugog opijata minimum godinu dana. Programske regulative definišu jednogodišnju zavisnost u smislu pacijentove zavisnosti od opijata u nekom vremenu minimum godinu dana pre uključenja u tretman, ili u smislu zavisnosti ,bilo kontinuirane ili epizodične, veći deo godine neposredno pre uključenja u program održavanja metadonom. Lekar mora da dokumentuje dokaze u smislu aktuelne fiziološke zavisnosti od opijata, pre nego što pacijent bude uključen u program; tako, dokazi mogu biti nagli apstinencijalni sindrom koji je izazvan primenom naloxona, ili češće, znaci i simptomi suzdržavanja od opijata, zatim ubodi od igle ili medicinske komplikacije intravenskih injekcija. Izuzetak u odnosu na ove zahteve su pacijenti koji su nedavno bili na hroničnoj nezi, ili u penalnim uslovima, prethodno tretirani pacijenti ili trudnice; u ovim slučajevima nije neophodno da pacijent prezentuje dokaze aktuelne fiziološke zavisnosti, ali lekar mora da obrazloži njihovo uključjenje u metadonski program. Osobe mlađe od 18 godina moraju imati dokumentovane dokaze o minimum 2 pokušaja kratkotrajne detoksikacije ili drug-free tretmana(epizode moraju biti razdvojene vremenskim periodom od minimum jedne nedelje) uz pristanak roditelja ili zakonskog tutora

Metadon hidrohlorid pripada grupi antagonista opioidnih receptora. Nova molekula metadona hidrohlorida otkrivena je 1965 godine prošlog veka. Posle toga nastavljena su intenzivnija istraživanja od polovine 70-tih i posebno od 1985. do 1995. godine kada je urađen je veći broj klinički kontrolisanih randomiziranih, multicentričnih, duplo-slepih studija sa placebom (Heinala P et al, 2001). Intenzivnija klinička primena leka datira od polovine 80-tih godina kome su prehodile kao što je već navedeno, brojne kliničke kontrolisane randomizirane duplo-slepe multicentrične studije sa placebom u koje su bili uključeni veoma reprezentativni uzorci sa velikim brojem ispitivanih pacijenata (O'Malley i sar.,1992 i Volpicelli-ja i sar.,1992, Klein K.P.et al,1998.). Lek je u međuvremenu registrovan u velikom broju zemalja u svetu sa veoma strogom legislativom Takodje 1993 godine dibo licencu od strane FDA u SAD-u. Procenjuje se da ovaj lek dnevno koristi oko 1,5 miliona pacijenata (Nibbelink WD,1995). Slične tendencije nastavljaju se i poslednjih godina. Danas se ovaj lek koristi za više indikacionih područja i to pre svega: za prevenciju detoksikaciju i uključivanje u program odvikavanja na heroinsku zavisnost kod osoba koje su bile zavisne na ovu vrstu PAS-a. U poslednje vreme sve više se ukazuje na mogućnost primene ovog leka kao analgetika, antitusika (Bazire S,2003, Schatzberg FA, Nemeroff BC,1998, Janicek PH et al, 1993, Rozenberg JF et al, 2005). Za potrebe analgezije koristi se mikstura dva izomera: l i d- izomera metadona. Medjutim, ova kombinacija nema veće antitusički efekat. Broje kliničke dobro dizajnirane studije upućuju na oprez kod korišćenja metadon hidrohlorida kod pacijenata sa bolestima jetre sa poremećenim hepatičkim funkcijama i niskom hepatičkom i renalnom klirensu, za vreme trudnoće i laktacije, kod dece, povećane limfocidoze dr. relativne kontraindikacije.

U poslednjih desetak godina urađene je veliki broj kliničkih studija u skladu sa dorbom kliničkom i farmakološkom praksom i u skladu sa Helsinškom deklaracijom širom sveta. Klinička primena metadon značajno je doprineo u tretmanu veoma ozbiljnog problema poremećaja zavisnosti kod heroinnomana. Ova toksikomanija danas, širom sveta porpima sve ozbiljnije pandemijske razmere i jednog od najozbiljnijih porenmećaja ponašanja kod mladih i osoba u najproduktivnijem životnom dobu. Samo u Evropskoj Uniji oko 1,5 staovnika koristi heroin (Comer SD et al., 2002; Solberg U et al, 2002). Ovaj lek pruža optimalne mogućnosti za kompletno razrešavanje veoma neprijatnih i često ozbiljnih apstinencijalnih sindroma i za uspostavljanje kvalitetnije apstinecije, čime se značajno smanjuje rizik za pojavu novih recidiva i veoma ozbiljnih psihosocijalnih, psihijatrijskih, socioekonomskih i drugih sekvela, posledica poremećaja bolesti zavisnosti.

Hemijski metadon je sintetski derivat difenilheptana, opioidni agonist, koji primarno deluje na OP3 (μ -mi) receptore. Iako strukturna formula metadona ne pokazuje očiglednu hemijsku srodnost sa morfinom, ona poprima sličnu strukturu i rastvoru inaprvljena je na osnovu uobičajenih trodimenzionalnih strukturnih osobina morfina i petidina. Njegovo dejstvo je duže nego dejstvo morfina, ali u svakom drugom smislu je veoma slično. Dekstropropoksifen jevrlo sličan i koristi se u kliničkoj praksi zaterapiju slabog ili umerenog bola. U poredjenju sa morfinom njegovo dejstvo je 3-4 puta jače. Tačan mehanizam delovanja metadona još uvek nije dovoljno razjašnjen, ali je verovatno zasnovan na inhibiciji adenil-ciklaze u neuronima, stimulaciji opioidnih receptora (oponašanje enkefalina, β endorfina i drugih egzogenih liganada) u olakšavanju permiabilnosti kalijuma. Danas se pretpostavlja da se ova dejstva dovode u vezu sa promenama u brzini oslobadjanja neurotransmitera (acetilholina, norepinefrina, supstance P, dopamina). *U leku pored aktivne supstance metadon hidohlorida nalaze se i sledeći ekspecijensi: nekristališući tečni sorbitol, glicerol, natrium benzoat. Limunska kiselina, monohidrat i prečišćena voda.*

Internacionalno nezaštićeno ime leka **(INI) METADON ALKALOID®** 10 mg/1ml oralne kapi, sa 1 ml oralnog rastvora (30) sadrži 10 mg. Metadon hidrohlorid je narkotiočni analgetik i deluje tako što je više puta navedeno vežući se se za opijatne receptore u CNS-u. Sprečava pojavu ili ublažava

apstinencijalne simptome, koji su posledica prekida primene opijatskih drooga. Metatod pripada grupi lekova koji se koristi u terapiji zavisnosti od opoida. Osnovne terapijske indikacije su: detoksikacija za sprečavanje narkotičkog apstinencijalnog sindroma, ublažavanje neželjenih fizioloških ili psiholoških posledica usled prekida uzimanja opoida. Terapija održavanja u programima odkikvanja zavisnika od heroina ili drugih lekova sličnih morfinu, kako bi se sprečio njihov povratak na primenu nezakonitih opioidnih lekova (Reynold James EF-Martindale-1996, Alkaloid, 2006, 2007). U supstitucionoj terapiji prekida primene opijata ili detoksifikaciji, metadon se inicijalno daje u dozama dovoljnim da spreči apstinencijalne simptome. Tako npr. stabilizacija, odnosno (osustvo značajnih simptoma apstinencijalne krize) može se postići dozom od 30 mg do 60 mg/dan, ali su ponekad potrebne znatno veće doze. Kada je pacijent stabilizovan nekoliko dana, doza metadona se može postepeno smanjivati svakog ili svakog drugog dana sve dok se ne postigne stanje u kojem nije potrebna primena leka. Kod hospitalizovanih pacijenata dnevna doza se može smanjivati za 20% dnevno, dok se kod ambulnatnih pacijenata doza mora smanjivati postepeno. U programu odvikavanja doza se mora prilagoditi u skladu sa individualnim odgovorima pacijenta, zbog specifičnog farmakološkog profila metadona. Kada se metadon koristi da incira terapiju odkikavanja kod teških zavisnika od opijata, inicijalno se daje 30 mg, a sledećih 10 mg nakon 3 do 8 sati, ukoliko je to neophodno. Ukupna doza prvog dana ne sme biti veća od 40 mg/dan, sem u koliko je prethodno dokumentovano da ova ukupna doza ne može da oktkloni apstinencijalne simptome. U koliko pacijent nije uzimao opijate poslednjih nekoliko dana pre inciranja, uvodjenja metadona ili u koliko je u pitanju «lakši» zavisnik, njemu se ordinira polovina dnevno dozvoljene pomete doze. Stabilizacija doze održavanja obično se postiže pri dnevnoj dozi od 40 mg do 120 mg/dan, premda je ponekad potrebna i veća doza od navedene. Tako definisanu dozu održavanja treba redovno preispitivati i obavezno redukovati u koliko je to neophodno. Kod pacijenata na programu odvikavanja treba pažljivo analizirati prekidanje terapije metadonom, naročito kada se dostigne doza od 10 do 20 mg/dan. Doze metadon tokom detoksikacije ili terapije odvikavanja treba obavezno prilagoditi da bi se mogli kontrolisati apstinencijalni simptomi bez javljanja respiratorne depresije ili prekomerne sedacije. U tretmanu odvikavanja primenjuju se relativno ustaljenje, titrirane doze metadona. Konačan cilj kao i kod detokiskacije jeste prekid uzimanja leka, premda neki pacijenti raniji oblik heroinske zavisnosti zmanjuju metadonskom zavisnošću. Ovde često puta nije isključena i jatrogena zavisnost bilo da je u pitanju primena terapijskih doza ili zloupotreba, abuzusi ovog leka od strane «nesigurnih» pacijenata. U koliko je u pitanju apstinencijalni sindrom koji se javlja posle prekida uzimanja metadona, on se najbolje kupira *naltrekson hidrohloridom* u dozi od 25 mg i ukupno 50 mg/dan.

Zaključak:

Premda se metadon hidrohlori u kliničkoj praksi koristi više decenija, u poslednje vreme on se ipak može svrstati u noviju generaciju specifičnih blokatora opioidnih receptore i to pre svega (μ -mi receptora, OP3). Lek je registrovan u velikom broju zemalja u svetu uključujući i one sa veoma strogom legislativom. U zemljama u okruženju registrovan je po zaštićenim imenom METADON ALKALOID®. Lek raspolaže centralnim antiopoidnim delovanjem. Po svom farmakodinamskom efektu metadon hidrohlorid je specifičan antagonist (mi-receptora OP3) delujući preko nekoliko mehanizama dejstva. Pored značajnog efekta u održavanju produžene apstinencije kod heroinomana metadon hidrohlorid prema nekim novijim informacijama raspolaže značajnim anlgetičkim i antitusičnim efektima što pruža mogućnost monoterapije od samog početka tretmana kod nekih oblika akutnog apstinencijalnog i bolnog sindroma. Metadon METADON ALKALOID® može se smatrati veoma pouzdanim lekom pošto ima veoma veliku terapijsku širinu, malih broj kratkotrajnih, reverzibilnih neželjenih reakcija koje su veoma retake i prolazne.

II FARMAKODINAMSKI PODACI

Metadon je sintetski derivat difenilheptina, opioidni agonist koji primarno deluje na OP3 (μ -mi) receptore. U poredjenju sa morfinom njegovo dejstvo je 3-4 puta jače. Tačan mehanizam ovog dejstva još uvek nije dovoljno poznat. Verovatno je zasnovan na inhibiciji adenil-ciklaze u neuronima, stimulaciji opioidnih receptora (oponašanje enkefalina, β -endofrina i drugih egzogenih liganada) i olakšavanju permeabilnosti kalijuma. Pretpostavlja se da ova dejstva dovode do promena u brzini oslobadjanja neurotransmitera (aetilholina, norepinefrina, supstance P, dopamina).

Snyder i sar (snyder et al, 1973) dali su receptorskim studijama direktan dokaz o prepoznavanju opoida od strane specifičnih receptora, mada je postojanje specifičnih antagonista još ranije ukazivalo na postojanje takvih receptora. Rezultati farakoloških i radiografski ispitivanja ukazali su na postojanje više podtipova tih receptor. Uz pomoć specifičnog vezivanja radioaktivno obeleženih opioidnih agonista, prva takva hipoteza proizišla je iz in vivo ispitivanja čitavog spektra dejstva različitih lekova (analgezija, sedacija, suženje zenica, bradikardija, itd). Time su u potpunosti su lokalizovani svi tipovi opioidnih receptora i oni se dele u tri grupe: OP 1 (delta), OP2 (kapa) i OP3 (mi) receptori. Danas postoje farmakološki dokazi za dalju podelu svakog od tri navedena podtipa receptora. Pretpostavlja se postojanje četvrtog podtipa receptora, čime bi se objasnili «disforički» efekti (anksioznost, halucijacije, košmarni snovi, itd), nekih opoida. α receptori ipak nisu pravi opioidni receptori, pošto sa njima stupaju u interakciju i mnogi drugi psihotropni lekovi i njihova biološka uloga još nije sasvim razjašnjena (Walker et, 1990). Od opioidnih lekova, samo benzomorfini, kao što su pentazocin i ciklazocin, vezuju se prevashodno za α Metadon je opioidni antagonist gonist i deluje na OP3 (mi-receptori). Zaključak Dhanwan i sar (Dhawan et al, 1996) brojnih farmakoloških studija, danas je potvrđen i kloniranjem receptora i ukazuje da se najvažniji farmakološki efekti opijata odigravaju preko tri tipa navedenih opioidnih receptora. Imajući u vidu značaj primene metadona u kliničkoj praksi, u cilju prikaza uloge opioidnih receptora, iste ćemo shematski prikazati u obliku radne tabele

Tabela 1: Funkcionalni efekti koji se odnose na glavne tipove opioidnih receptora*

KLINIČKOFARMAKOLOŠKI EFEKAT OPOIDNIH RECEPTORA	μ	α	κ
<i>Analgezija</i>	+++	-	-
<i>Supraspinalna</i>	++	++	+
<i>Spinalna</i>	++	-	++
<i>Periferna</i>	++	-	-
<i>Respiratorna depresija</i>	+++	++	+
<i>Suženje zenica</i>	++	-	+
<i>Smanjen motilitet GIT</i>	++	++	+
<i>Euforija</i>	+++	-	-
<i>Disforija</i>	-	-	+++
<i>Sedacija</i>	++	-	++
<i>Fizička zavisnost</i>	+++	-	++

* Preradjeno prema: Rang HP i sar, 2005, st.575

Mi-receptori smatraju se odgovornim za većinu analgetičkih efekata opoida, kao i za neka važija neželjena dejstva (npr. depresija disanja, euforija, sedacija i zavisnost). Većina analgetski opoida su agonisti μ -receptora. Delta receptori su verovatno važniji na periferiji, takodje mogu doprineti analgeziji. Kapa-receptori doprinose analgeziji na spinalnom novou i mogu izazvati sedaciju i disforiju;

izazivaju relativno malo neželjenih dejstva i ne učestvuju u stvaranju zavisnosti. Neki analgetici su relativno selektivni za k-receptora. Sigma receptori nisu pravi opioidni receptori, ali predstavljaju mesto delovanja određenih psihotomimetskih lekova za koje se vezuju neki opoidi. U navedenim studijama utvrđeno je da pojedini opoidi mogu da ublaže morfinski apstinencijalni sindrom kod eksperimentalnih životinja, što je objašnjeno različitim podtipovima receptora. Svi opioidni receptori povezani su putem G proteinaza inhibiciju adenilat ciklaze. Oni takodje oslakašavaju otvaranje kalijumskih kanala (izazivajući hiperpolarizaciju) i inhibiraju otvaranje kalcijumskih kanala (inhibirajući oslobađanje neurotransmitera). Ovi membranski efekti nisu vezani za smanjenje sinteze cAMP. U prakimože doći do pojave funkcionalnih heterodimera, koji se formiraju kombinovanjem različitih tipova opioidnih receptora, što izaziva još veću farmakološku raznorodnost. Delovanje metadona na nivou kičmene moždine odvija se blokadom μ_2 , β i k receptora. Na nivou CNS-a metadon deluje pre svega na μ_1 i k3 receptore (Van Res JM et al, 1999). U in vitro studijama konstantna afiniteta metadona (K1) za μ receptore iznosila je 3, 51 nM, gde je npr. K1 bila za morfin. Ovo pokazuje da je metadon imao znatno manji afinitet za ove receptore nego doze morfina. μ receptori su najodgovorniji za delovanje opijata uopšte uključujući i metadon. Ovaj mehanizam značajan je i za njegov analgetički učinak, zatim za depresiju disanja, pojavu tolerancije i sl. Kliničkom stimulacijom μ receptora dobija se analgezija, euforija, respiratorna depresija, mioza, smanjenje gastrointestinalnog motiliteta. Ovim mehanizmom objašnjava se i euforično delovanje metadona. Metadon deluje na normalizaciju neuroloških i endokrinih procesa. Mioza se objašnjava delovanjem metadona na autonomni, vegetativni deo okulomotornih jedara i nerava. Respiratorna depresija nastaje kao direktna posledica delovanja metadona na centar za disanje. Metadon ima značajno delovanje na sekretorne funkcije želuca, pankreasa i bilijarnog trakta. Ovo ima za posledicu pojavu opstipacije. Oni mogu dovesti i do muke, gadjenja i povraćanja. Do ove pojave dolazi zbog toga što metadon direktno stimuliše vestibularni sistem i ili kao hemoreceptor na triger zonu. Antitusični efekat metadona ostvaruje se njegovim direktnim delovanjem na receptore u cetru u kičmenoj moždini. Hipotenzija je posledica njegovog delovanja na vazomotorni centar, takodje, u kičmenoj moždini. Antagonisti opijata uključujući i metadon ima uticaja i na glatku muskulaturu urinarnog trakta. Delujući na detruzor uretera i vezikalni sfinkter dolazi do pojave urinarne reternicije (Eferemova M, 2006). Ovaj lek delujući na ovu podgrupu receptora dovodi do hiperpolarizacije posinaptičkog neurona preko vlakana koji prenose bol. Ovaj agonist opioidnog OP3 (μ -mi) receptora smanjuje oslobađanje transimtera iz presinaptičkih završetaka nociceptivnih piramidnih aferentnih vlakana. Preko sipalnog mesta opioidnog delovanja metadon takodje, hiperpolarizuje prenosne neurone za bol drugog reda time što povećava sprovodljivost za kalijum, izazivajući na taj način inhibitorni postsinaptički potencijal (Varagić V i Milošević M, 2005, 2007). U stvari ovaj agonist inhibiše oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera iz perifernih aferentnih vlakana i direktno inhibiše neurone za transmisiju bola u dorzalnog rogu kičmene moždine. Na suprasinalnom novu koje ispoljava u CNS-u prouzrokuje depresiju disanja, nauzeju i povraćanje. Ispoljava svoje depresivno dejstvo na neurone descendntnih puteva koji moduliraju osećaj bola (npr rostralna ventralna ventralna medula, locus ceruleus i periakveduktalne sive mase) Pri tome je moguće da da, naročito posle većih doza, dodje do aktivacije descendntnih puteva. Taj efekat je posledica inhibicije inhibitornih neurona na većem broju lokacija u CNS-u. *Jedan deo analgetičkog efekta postiže se oslobađanjem endogenih neuropeptida.* Na taj način može se objasniti da delovanje metadona na jedan tip opioidnih receptora i to OP3 (mi- μ receptorte), posle oslobađanja neuropeptida, dovodi do multiplih efekata koji nastajuMusled aktivacije većeg broja opioidnih receptora (Varagić V i Milošević M, 2005, 2007). Metadon se selektivno vezuje za navedene specifične opioidne receptore u mozgu OP3 (μ -mi receptore) u različitim neuroanatomskim strukturama (limbičkom sistemu, talamusu, strijatumu, hipotalamusu, srednjem mozgu i kičmenoj moždini) i menja provodljivost i osetljivost na bol stimulacijom ednogenog

sistema za inhibiciju bola. Njegovo centralno delovanje kao što je već navedeno, dovodi do sedacije, respiratorne depresije, inhibicije centra za kašalj, mioze, povraćanja, antidiureze.

U ovom poglavlju daćeno nešto opširniji pregled mehanizma delovanja opioidnih receptora

1. MEHANIZAM DELOVANJA OPOIDA

1.1. Čelijska dejstva

Opioidni receptori pripadaju porodici receptora vezanih za G-proteine i inhibiraju adenilat ciklazu, smanjujući tako sadržaj cAMP u ćeliji (Dhawan et al, 1996). Sva tri podtipa opioidnih receptora deluju na ova način, a svoj efekat ispoljavaju i na jonske kanale preko direktnog spajanja G-proteina sa kanalom. Na ovaj način opiodi pospešuju otvaranje kalijumskih kanala i inhibiraju otvaranje voltažnih kalcijumskih kanala, što predstavlja glavna membranska dejstva. Ovi membranski efekti smanjuju i ekscitaciju neurona)pošto povećava provodljivost za K⁺ izaziva hiperpolarizaciju membrane) i oslobadjanje transmitera zahvaljujući inhibiciji ulaska Ca⁺). Na čelijskom nivou njihov ukupan efekat je inhibitoran. Opioidi pojačavaju aktivnost u nekim neuronskim putevima . Na čelijskom novu sva tri podtipa receptora imaju vrlo sličan efekat.

1.2. Dejstvo na nociceptivni put

Opioidni receptori su rasprostranjeni u mozgu, a njihov odnos prema nociceptivnom putu i analgetički efekat ostvaruje se centralnim putem. U eksperimentalnim uslovima blokirana je sinteza 5 HT farmakološkim putem koja vodi od NRM do zadnjeg roga kičmene moždine. Osim toga sistemski primenjen morfin postaje manje efikasan u supresiji nociceptivnih spinalnih refleksa ukoliko se preseće kičmena moždina u cervikalnom regoinu, a okidanje neurona descendentih inhibitornih puteva pojačava se dejstvom morfina, što potvrđuje da postoji značajna supraspinalna komponenta ukupnog efekta. Na spinalnom novu, morfin inhibira transmisiju nociceptivnih impulsa kroz zaadnji rog i suprimira nociceptivne spinalne reflekse, čak i kod pacijenata sa transekcijom kičmene moždine. On inhibira oslobadjanje supstance P iz neurona zadnjeg roga in viro i in vivo presinaptičkim inhibitornim delovanjem na centralne terminale nociceptivnih aferentnih neurona. Ipak, direktno merenje supstance P u eksperimentnim uslovima nije uspelo da dokaže inhibiciju oslobadjanja kada se morfin davao sistemski u analgetskim dozama, što ukazuje na to da delovanje na primarne aferentne terminale možda nije značajno za terapijski efekat. Takodje postoje dokazi da opiodi inhibiraju praženje nociceptivnih aferentnih terminala na periferiji, naročito u uslovima inflamacije, kada je povećana stimulacija opioidnih receptora od strane senzornih neurona. Medjutim, injekcija morfina u koleno zglobov nakon hiruškog zahvata pruža efikasnu analgeziju, što je u suprotnosti sa dugododišnjim uverenjem da je opioidna analgezija isključivo centralni fenomen.

1.3. Farmakološko dejstvo opioda već je navedeno. Jednom rečju, najvažniji farmakološki efekti opioda ostvaruju se u CNS-u i gastrointestinalnom traktu, iako su opisivani i brojni drugi, manje značajni, efekti na drugim sistemima (Rang HP i sar, 2006). U okviru delovanja opioda na CNS oni senajviše manifestuju u već navedenom analgetičkom efektu, zatim kod euforije, depresije disanja i depresije refleksa kašlja, mučnini i povraćanju i suženju zenica.

1.4. Dejstvo na gastrointestinalni trakt

Opioidni lekovi pojačavaju tonus i smanjuju pokretljivost u mnogim delovima GIT, što ima za posledicu opstipaciju, koja može biti teška i vrlo neprijatna za pacijenta. Usporeno pražnjenje creva može u velikoj meri da uspori apsorpciju drugih lekova. Povećava se i pritisak u žučnim putevima zbog kontrakcije žučnog mehura i konstikciju bilijarnog sfinktera. Opoide treba izbegavati kod pacijenata koji

pate od bilijarnih kolika izazvanih kamenom u žući, kod kojih može do pojačana bolova nego do njihovog ublažavanja. Pojačani intrabilijarni pritisak izaziva i prolazno povećanje koncentracije amilaze i lipaze u plazmi. Delovanje ove grupe medikamenata na visceralni glatki mišić verovatno se odvija preko intramuralnih nervnih plexusa. Ono se delimično odvija i preko centralnih efekata. Lokalni efekat opoida na neurone mišićnog plexusa je inhibitoran, što je vezano za hiperpolarizaciju koja nastaje zbog povećanja provodljivosti za K_1 . Receptori uključeni u ova dejstva tipa μ , κ i δ , uz velike varijacije kod različitih preparata i vrsta.

1.5. Ostala dejstva opoida

Većina opida u velikim dozama izaziva hipotenziju i bradikardiju, usled njihovog delovanja na medulu. Ovo može biti pojačano zbog delovanja opoida na oslobađanje histamina. Efekti na glatki mišić van gastrointestinalnog trakta i bronha su retki, i ako se ponekad javlja spazam uretera, bešike i uterus. Opoidi takodje pokazuju složene imunosupresivne efekte, koji mogu predstavljati značajnu vezu između nervnog sistema i imunološke funkcije (Sibinga and Golstein, 1988). Farmakološki značaj toga još nije dovoljno razjašnjen, ali postoje određeni dokazi da kod ljudi dolazi do slabljenja imunološkog sistema zbog dugotrajne zlouporabe i abuzusa opida, posebno morfina, metadona i dr., što dovdi do povećane podložnosti infekcijama.

2. TOLERANCIJA I ZAVISNOST

Tolerancija na opoide, tj. povećanje doze neophodne da se određeni farmakološki efekat, brzo se razvija. Mehanizam tolerancije nije poznat. Nije farmakološkog porekla, a nishodna regulacija receptora nije odlučujući faktor. Zavisnost je dugačiji fenomen, koji se mnogo teže definiše i meri, a obuhvata dve odvojene komponente- fizičku i psihološku (psihičku) zavisnost. Fizička zavisnost vezuje se za fiziološki sindrom odvikavanja ili apstinencijalni sindrom. Neki ga izjednačavaju sa pojmom tolerancije. Psiholška zavisnost ispoljava se kao žudnja /craving) za lekom, koja je verovatno kod ljudi važnija nego odvikavanje od fizičke zavisnosti (apstinencijalni sindrom). Tolerancija, npr na morfin, obuhvata većinu farmakoloških efekata ovog opoidnog leka, uključujući analgeziju, emetičko dejstvo, euforiju i depresiju disanja, a mnogo manje utiče na opstipaciju i miozu. Zavisnici mogu uzeti morfin u dozi i do 50 puta umiozom (Rang HP i sar, 2006). Čelijski mehanizmi odgovorni za toleranciju dovode do povećane metaboličke degradacije, smanjenje afiniteta ovog leka za receptore, smanjenje osetljivosti opoidnih receptora na nadražaj i inhibicija oslobađanja endogenih opoida. Tolerancija je opšti fenomen liganda opoidnih receptora, bez obzira na to na koji tip receptora se odnosi. **Unakrsna tolerancija** javlja se kod lekova koji deluju na različite receptore. U kliničkim uslovima, doza opoida potrebna za efikasno ublažavanje bolova može povećati, zbog razvijene tolerancije, ali to ne predstavlja veliki problem. **Fzička zavisnost** se karakteriše očiglednim apstinencionim sindromom. Zavisne osobe pokazuju polmorfne simptome kao što su: povećana razdražljivost, različite modela poremećenog ponašanja, kao što su drhtanje i znaci agresije. Ovih reakcija je manje poslenekoliko dana, ali povećana razdražljivost i agresija zadržavaju se nedeljama. Apstinencijalni sindrom može da podseća na tešku influencu, sa zevanjem, midrijazom, groznicom, znojenjem, pilorekcijom, mučninom, dijarejom i nesanicom. Krajnji nemir i iznurenost praćeni su snažnom potrebom za lekom. Fizički simptomi su makismalo izraženi nakon 2- 3 dana, a u velikoj meri se gube nakon 8-10 dana, iako se neki rezidualni simptomi i fiziološki poremcaji zadržavaju nedeljama. Ponovna primena, npr. morfina brzo se uklanja apstinencijalni sindrom. U vezi sa apstinencijalnim sindrom opisane su mnoge fiziološke promene. Npr, kod životinja zavisnih od morfina javlja se hiperekscitabilnost spinalnog refleksa, a izaziva ga intratekalna, kao i sistemska aplikacija morfina. Noradrenergički putevi polaze iz zonelocusa ceruleusa takodje mogu da igraju značajnu ulogu u izazivanju apstinencijalnog sindroma, a klonidin agonist α -2

adrenergičkih receptora, ponekad se koristi da bi se taj sindrom ublažio. Brzina okidanja neurona zeloncus ceruleus-a smanjuje se pod uticajem opoide, a pojačava se tokom apstinencijalnog sindroma. Slične promene dešavaju se i na dopaminergičkim neuronima u ventralnoj tegmentalnoj oblasti, koji se prostiru do zone nucleusa acumbens-a. Ove ćelije primaju signale od neurona koji sadrže opoide i grade «put nagradjivanja» koji je odgovoran za snažana podsticajni (reiforcing) efekat opoide. Zavisnost se zadovoljava agonistima μ -receptora, a sindrom odvikavanja, apstinencijalni sindrom izazivaju antagonisti μ -receptora. Zavisnost uključuje dve komponente, i to kao što je navedeno, 1. fizičku zavisnost, praćenu apstinencijalnim sindromom koja traje nekoliko dana, 2. psihološku, psihičku zavisnost praćenu željom za lekom koja traje mesecima ili godinama. Psihološka zavisnost retko se javlja kod pacijenata kojima se opoidi daju kao analgetici. Slabi agonisti μ -receptora sa dugotrajnim delovanjem, kao što je metadon, mogu se koristiti za ublažavanje simptoma odvikavanja. Verovatnoća da određeni opoidni analgetici, kao što su kodein, pentazocin, buprenifron, izazovu fizičku ili psihološku zavisnost, mnogo je manja (Radan HP i sar, 2006).

Povećanje tonusa glatkih mišića, koje dovodi do smanjenja prohodnosti, posledica je perifernog dejstva metadona. Analgetički efekat metadona počinje oko 30 do 60 minuta nakon oralne primene. Ispitivanja efekta metadona na psihomotorne i kognitivne performanse Mintzer i saradnici (2002) pokazali su da kod 18 pacijenata i kontrolna grupa od 21 ispitanika nije došlo do oštećenja dugotrajnog pamćenja i metamemorije mereno testom rekognicije (Mintzer M et al, 2002). Gourevitch i saradnici (1999) su ispitali specifičnosti subjektivnih simptoma na sindrom naglog prekida (*withdrawal*) metadona kod različitih farmaceutskih formulacija ovog savremenog leka. Nisu našli statistički značajne farmodinamske parametre zavisno od vrste preparata metadona. Oni zavise od nivoa plazma koncentracije leka tokom 24 sata. Zaključak iz ove studije je da subjektivni simptomi nisu u korelaciji sa farmaceutskim oblikom leka. Učena netolerantnost, nepodnošljivost metadona u kliničkim uslovima ne zavisi od farmakodinamskih parametara leka (Gourevitch et al, 1999). Kod netolerantnih pacijenata koji su na terapiji odvikavanja metadonom dužina dejstva je oko 4 do 6 sati; produžava se nakon ponovljene primene zbog akumulacije metadona ili njegovih aktivnih metabolita i iznosi 22 do 48. Kako dolazi do akumulacije nakon ponovljenih doza tako se efekti produžavaju, ali se mogu smanjivati kako se razvija tolerancija. Pojedinačna doza metadona ima manji sedativni efekat od pojedinačne doze morfina. Pri kontinuiranoj primeni metadona može dovesti do ukrštene tolerancije na euforične efekte drugih opoidnih lekova, te tako može da smanji želju pacijenata za takvim lekovima. Poredjenje sa morfinom i drugim opoidnim lekovima, metadon redukuje opstipaciju i potrebu za laksativima. Ekscitatorni efekat nastaje zbog depresivnog delovanja na GABA-u iz interneurona. Konvulzije nastaju posle prekoračenja terapijskih doza, npr. "over doze», intoksikacija. Mehanizam ovog delovanja metadona još uvek nije dovoljno jasan (Rosenbaum FJ, 2005). I ako strukturna formula metadona ne pokazuje očiglednu hemijsku srodnost sa morfinom, ona porpima sličnu strukturnu formulu u rastvoru i napravljena je na osnovu uobičajenih trodimenzionalnih strukturalnih osobina morfina i petidina. Njegovo dejstvo je duže nego dejstvo morfina, ali u svakom drugom smislu je veoma slično. Dekstropropoksin je vrlo sličan i koristi se u kliničkoj praksi za terapiju slabog ili umerenog bola.

Zaključak:

Mehanizam dejstva metadona je zasnovan na inhibiciji adenil-ciklaze u neuronima, stimulaciji opoidnih receptora (oponašanje enkefeline, β -endofrina i drugih egzogenih liganada) i olakšavanju permeabilnosti kalijuma. Pretpostavlja se da ova dejstva dovode do promena u brzini oslobadjanja neurotransmitera (aletilholina, norepinefrina, supstance P, dopamina). Ovaj mehanizam značajan je i za njegov analgetički učinak, zatim za depresiju disanja, pojavu tolerancije i sl. Kliničkom stimulacijom μ receptora dobija se analgezija, euforija, respiratorna depresija, mioza, smanjenje

gastrointestinalnog motiliteta. Ovim mehanizmom objašnjava se i euforično delovanje metadona. Metadon deluje na normalizaciju neuroloških i endokrinih procesa. On ima značajno delovanje na sekretorne funkcije želuca, pankreasa i bilijarnog trakta, što ima za posledicu pojavu opstipacije. Oni mogu dovesti i do muke, gadjenja i povraćanja. Metadon inhibiše oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera iz perifernih aferentnih vlakana i direktno inhibiše neurone za transmisiju bola u dorzalnom rogu kičmene moždine. Ispoljava svoje depresivno dejstvo na neurone descendentnih puteva koji moduliraju osećaj bola. Jedan deo analgetičkog efekta postiže se oslobađanjem endogenih neuropeptida.

III FARMAKOKINETIKA

(Važniji farmakokinetički parametri, podaci)

2.1. Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje

Osim značajnih interindividualnih razlika postoje razlike u farmakokinetici metadona nakon pojedinačne ili višestrukih doza. Metadon je liposolubiln (Söwe J, 1986). Za oralni oblik koristi se mikstura sa dva izomera u jednakoj proporciji: l-metadon i d-metadon. Svi farmakokinetički parametri ne razlikuju se između pojedinih izomera metadona. U rezultatima ćemo izneti neke najosnovnije farmakokinetičke vrednosti na najvažnije parametre koje se odnose na oralni rastvor metadona. Svi ovi procesi zavise od vrednosti pH. Metadon najoptimalnije deluje kod pH 9,2 (Nilson MJ et al, 1982).

Apsorpcija

Metadon je liposolubilna bazična supstanca sa pK_a 9,2. Najčešće se primenjuje oralno u obliku solucije koja je sastavljena od mešavine 2 izomera l-metadon i d-metadon. Konstanta apsorpcije metadona (K_a) kreće se $0,70h^{-1}$ do $3,7 h^{-1}$, a (konstanta eliminacije iznosi (K_{el}) $0,01h^{-1}$ do $0,04 h^{-1}$), a vreme polueliminacije ($t_{1/2}$) 28 časova (interval 4,2 do 39 h, $t = 2,4$, $df = i$ $p = 0,05$) (Wolff K et al, 1993). Srednje vreme maksimalne koncentracije metadona u soluciji postiže se u plazmi postiže se za 2,5 sati (interval 1,8 do 3,8 h). (Wolff K et al, 1993) ili za tri sata kada se lek primenjuje u tabletama (Kristensen K et al, 1996). Oralna bioekvalencija iznosi 0,67 do 0,95 (Kristesen K et al, 1996). Metadon se brezo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primene i ima visoku bioraspodivnost (približno 80%). Efektivna koncentracija u plazmi postiže se za 30 minuta, a maksimalna za 4 sata (odnosno u intervalu od 40 do 240 minuta). Oralna bioekvalencija metadona kreće se rasponu od 0,87 do 0,95 (Kristensen K et al, 1996). Maksimalni pik plazma koncentracije metadona dostiže se za 1 do 3 sata posle oralne administracije. Ovi parametri nešto su drugačiji kod hroničnih pacijenata, ali se i oni kreću u referentnim vrednostima koje su utvrđene na volonterima. Odnos između vrednosti parametara kod metadona koji je intravenozno apliciran kod različite kategorije pacijenata: volontera i hroničnih onkoloških i hepatičkih pacijenata sa cirozom kreću se za volumen distribucije-(L-kg): volonteri 3,6, kancer i 2,3 ciroza i postoperativni kardiološki bolesnik 1,0 l-kg; klirens (ml-kg-min) za volontere 27.7, ca pacijenti 9,2, ciroza 14,6 i posthiruški karadiološki bolesnici 5,6; vreme polueliminacije ($t_{1/2}$) volonteri 3,4,, ca pacijenti 1,7, ciroza 2,2, kardiološki hiruški pacijenti 2,2 (Felder C et al, 1999, Charles E et al, 1986). Razlika između maksimalne koncentracije krive posle prvog prolaska kroz jetru, najveća koncentracija i indeks doze R-metadon za oralnu i intravenoznu grupu distirbucija krive iznosi (23%, $P = 0,054$) (Feldeer et al, 1999).

Distribucija

Metadon se znatno distribuira u tkvima budući da je u pitanju liposolubilna supstanca. (volumen distirbucije je 4,2 do 9,2l/kg, srednja vrednost ukupnog volumena distribucije je 496,6 L/min (Kristesen

K et al, 1996, Sawe J, 1986, Wolff K, 1993). Kod pacijenata sa hroničnim bolom volumen distribucije i ravnotežna koncentracija (stady state) metadona kreće od 1,71 do 5,34l/kg (Inturrisi CE et al, 1987). Volumen distribucije metadona je dosta velik i iznosi 6,71l/kg-1. Ukupan klirens metadona iznosi (CL) 3,1 ml-/min-1-kg (interval 2,6 do 3,6 ml/min-1/kg. Interindividualne varijacije klirensa imaju interindividualnu varijaciju $y=17,8 + -0,34x$, sa koficijentom korelacije, $r = 0,54$ (Wolf K et al, 1993). Lek se skoro rasvnomerno raspoređuje po tkivima, i to uglavnom u plućima, jetri, bubrezima i slezini. Metadon se vezuje za proteine plazme u visokom procentu sa 86% (Intrrisi CE et al, 1987). Uglavnom se vezuje za α 1- kiseli glukoprotein (AAG). AAG u akutnoj fazi imal promenjivu koncentraciju u plazi i zavisi od fiziološke i patološke konstelacije. Niska konctracija se sreće kod onkoloških pacijenata i opioidnih adikta više nego kod dobrovoljaca volontera. Kod dece hematoencefalna barijera za metadon nema nikakvog značaja i postoji maksilna permeabilnost ove barijere, što je jedan od mogućih razloga posebne preosetljivosti dece prema metadonu. Metadon lako prolazi kroz placentu (Varagić V i Milošević M 2007). Niže koncentracije se postižu u krvi i mozgu, a više u bubrezima, slezini, jetri i plućima. Vezuje se za proteine plazme u 60 do 90%, a glavni vezujući proteini u plazmi je α 1- kiseli glukoprotein (AAG). AAG u akutnoj fazi ima promenjivu koncentraciju u plazi i zavisi od fiziološke i patološke konstelacije α 1- kiseli-glikoprotein. Metadon se u velikom procentu vezuje za proteine u različitim tkivima, posebno u mozgu, što se može objasniti kumulativni efekat i sporu eliminaciju.

Metabolizam

Hepatički metabolizam je najvažniji način inaktivacije matadona. On se uglavnom metaboliše u jetri; lek podleže N-demetilaciji (u glavni metabolit *2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin* i sporedni farmakološki skoro intertan metabolit *2-ethyl-3,3-difenil-5-metilpirolididin*) u okviru pirolidinskog prstena. Metadon ne podleže procesu konjugacije tokom metabooličkog procesa. Ovi metabolički izlučuju se preko urina i fecesa. Opisani su i drugi metaboliti, uključujući metadol i normetadol. Ovi metabolniti kao i nemetabolisani deo metadona izlučuje se preko fecesa i urina. .Jetra takodje može da služi kao glavni depo nepromenjenog metadona, gde se on nespecifično vezuje i oslobadja ponovo uglavnom nepromenjen. Metabolizam metadona vezan je za izoenzimski sistem jete CYP450 i to pre svega za: *CYP3A4*, *CYP2C9* i *CYP2C19*. Zabeleže su i značajne interindividualne razlike u ekspresiji *CYP3A4* što je i glavni razlog za interindividualne razlike u vrenosti klirensa metadona (Foster DJR et al, 1999, Nilsson MJ et al, 1983). Veće aktivnosti izoenzima *CYP3A4* utvrđjena je kod pacijenata koji su na velikim dozama metadona (< 200 mg) (Shinderman et al, 2003). Klirens metadona individualn je za svakog pacijenta, što je slučaj i sa nekim drugim lekovima. Navodi se 3,5-fold ukupnog klirensa izmedju prve doze metadona i vrednosti ravnotežne koncentracije (steady-state). Kod konkomitantne medikacije sa drugim neuropsihofarmacima kao što su carbamazepin, fwenitoin, barbiturati, zatim triciklični antidepressiv amitriptylin, rifamicin, verapamin, zidovulin, spirinolakton, dietilstibsetrol, dolazi do veće indukcije CYP3A4. To miže dovesti do sinergizma izmedju metadona i navedenih lekova, njihove kumulacije i dr. Neželjenih efekata. Isto tako može doći do slabe regulacije produkcije AAG, naročito kod dugotrajne upotrebe metadona (Felder C et al,1999).

Ekskrecija

Poluvreme eliminacije metadona značajno varira (u rasponu od 15 do 60 sati, sa prosekom od 25 sati) i može biti mnogo duže od 18 sati zabeleženih nakon pojedinačne doze. Nakon primene pojedinačne oralne doze od 25 mg, 25% se izlučuje urinom u toku prva 24 sata i 25% više tokom sledećih 72 sata. Mala količina metadona izlučuje se nepromenjeno putem urina. Metadon se izlučuje glomerulnom flitracijom i podleže renalnoj reasorciji. Reasorcija metadona se smanjuje ako se smanjuje pH urina, npr. što je niži pH to je veći klirens. Tako npr. ako je pH urina 6, renalni klirens

metadona je samo 4% od ukupne doze. Ukoliko je pak pH urina ispod 6 količina izlučenog metadona putem urina iznosi 30% od ukupno unete doze leka (Nilsson MJ et al, 1982, Inturrisi CE et al, 1987). Srednja vrednost klirensa od 1,5 ml/min/kg kod pacijenata sa hroničnim bolom (Inturrisi CE et al, 1987). Urinarna ekskrecija metadona, njegovih metabolita i produkata zavisi od doze i predstavlja glavni put izlučivanja samo za doze do 55 mg/dan dnevno. Metaboliti metadona izlučuju se takodje putem fecesa i Dejstvo metadona je produženo pošto se vezuje u ekstravaskularnim odeljcima (prostornim) i postepeno oslobadja. Posledica toga je da je apstinencijalni sindrom uči. Kod nekih pacijenata metadon i njegov metabolit nadjeni su u znoju i u većim količinama od onih koje su zabeležene u urinu, zatim u majčinom melu tokom laktacije. Radi boljeg objašnjenja važnijih farmakokinetički parametara u radnoj tabeli dajemo komparativne podatke za metadon i buprenofrin.

**TABELA 2:FARMAKOKINETIČKE KATAKTERISTIKE
METADONA I DRUGIH SLIČNIH OPOIDA***

LEK	PRIMENA	PUT PRIMENE	FARMAKOKINE TSKI ASPEKTI	GLAVNI NEŽELJENI EFEKTI	NAPOMENA
Metadon	<i>Hronični bol Terapija održavanja kod zavisnika</i>	<i>Oralno Injeksija</i>	<i>Dugo poluvreme eliminacije (>24h) Sporo nastaje dejstvo</i>	<i>Kao morfin, ali slabiji euforični efekat Može da dodje do akumulacije zbog dugog poluvremena eliminacije</i>	<i>Usporen oporavak ima za posledicu ublažen apstinencijalni sindrom</i>
Bzprenofrin	<i>Akutni bol</i>	<i>Sublingvalno Injeksija Intratekalno</i>	<i>Poluvreme eliminacije oko 12 sati, Usporeno dejstvo Neaktivan kod oralne primene zbog metabolizma prvog prolaska</i>	<i>Kao morfin, ali manje izražena depresija disanja nije pod reverznim uticajem naloksona(zato nije pogodan za opstretičku primenu)</i>	<i>Koristan kod hroničnog bola sa injekcijom sistemima koje pacijenti sami kontrolišu</i>
Morfin	<i>Široka primena akutni i hronični bol</i>	<i>Oralno, uključujući i oblike sa produženim delovanjem, Ineksija Intratekalno</i>	<i>Poluvreme eliminacije 3-4 sata Konvertuje se u aktivni metabolit morfin β gluko-ronid</i>	<i>Sedacija, Depresija disanja, opstipacija Mučnina i povraćanje Svrab (oslobadjanje histamina), Tolerancija i zavisnost Euforija</i>	<i>Tolerancija i apstinencijalni sindrom nisu uobičajeni pri upotrebi leka kao analgetika</i>
Petidin	<i>Akutni bol</i>	<i>Oralno, Intra-musku injeksija</i>	<i>Poluvreme eliminacije 2-3 sata Aktivni metaboliti(norpetidin) može izazvati stimulatorne efekte</i>	<i>Kao morfin antiholinergički efekti Rizik od uzbudjenosti i konvulzija</i>	<i>Poznat kao meperidin u SAD Stupa u interakciju sa MAOIs</i>
Kodein	<i>Blag bol</i>	<i>Uglavnom oralno</i>	<i>Funkcioniše kao lek prekurzor Metaboliše se u morfin i druge aktivne opoide</i>	<i>Uglavnom opstipacija Ne izaziva zavisnost</i>	<i>Efikasan samo kod blagih bolova Koristi se za supresiju kašlja Sličan je dihidrokodein</i>
Dekstropropoksifen	<i>Akutni, uglavnom postoperativni i hronični bol</i>	<i>Oralno Intravenski</i>	<i>Dobro se apsorbuje Poluvreme eliminacije 4-6 sati</i>	<i>Vrtoglavica Može izazvati konvulzije (verovatno delovanje kano rpropoksifena</i>	<i>Sličan kodeinu</i>

*Preradjeno prema Rang HP i sar, 2005, pp.580.

Lek primenjen peroralnim putem veoma brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Resorpcija je skoro kompletna s obzirom da se resorbuje oko 96% unete doze (Myers RD et al,1986). Metadon i njegovi metaboliti u velikom procentu se eliminišu preko urinarnog trakta i to od 64% do 77% od unete doze, a preko fecesa je zanemarljiv procenat eliminacije. Preko urinarnog trakta može da se eliminiše oko 2% nepromenjenog leka od unete doze. Ispitivanje vrednosti farmakokinetičkog parametra metadona AUC kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i kod zdravih dobrovoljaca utvrđeno je da nije bilo potrebe za smanjivanjem dnevne dozvoljne doze kod ove dve kategorije ispitanika. Međutim, u koliko je oštećena enzimska funkcija jetre, klinička ispitivanja su pokazala potrebu ne samo smanjivanja prosečne dnevne doze već i potpuno obustavljanje primene metadon hidrohlorid-a. Već je navedeno da se glavni metabolizam metadona odvija se u jetri procesom demetilacije i zavisi od pH urina. Ukoliko je pH manji od 6 izlučuje se samo 4% od unete doze leka, ukoliko je pH veći od 6 količina izlučenog metadona je 30%. Klirens metadona kod pacijenata sa sindromom hroničnog bola iznosi 5 ml/min/kg (Nilsson MJ et al, 1982, Intrrisi CE et al,1987).

Zaključak:

Lek se veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i to do 96% od unete doze. Maksimalna koncentracija leka u krvi se postiže za 2 do 3 sata. Za metadon hidrohlorid utvrđeno je da klirens individualan za svakog pacijenta. Često puta zavisi od razloga zbog čega se uzima ovaj lek. Tako kod pacijenata sa hroničnim bolom klirens metadona iznosi 1,5 mg/min/kg. Vreme polueliminacije ($\frac{1}{2}$) iznosi oko 24 do 36 časa, dok se ravnotežna koncentracija (steady-state) postiže za 2 do 3 dana. Lek se snažno metabolizuje tako da se u urinu nalazi veoma mala količina nemetabolisanog leka oko 2%. Najveća količina leka biotransformiše u jetri metodom demetilacije tokom koje se stvara aktivan glavni metabolit 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin i jednog farmakološki manje aktivna metabolita. Lek se najvećim delom (oko 64% do 77%) izlučuje preko bubrega, u zanemarljivom procentu preko fecesa. Znoja i u melku za vreme laktacije.

IV KLINIČKO ISKUSTVO

Poslednje dve decenije u svetu je izveden veliki broj duplo-slepih, randomiziranih komparativnih multicentričnih studija u skladu sa dobrom kliničkom i farmakološkom praksom i u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Pre dve godine u Skoplju je uradjena jedna klinički kontrolisana komparativna studija koju su izveli Čadlovski HŽG i sar (2005). Ove ćemo dati kraći prikaz nekih od važnijih kliničkih studija koje su uradjene proteklih nekoliko godina i odnose se na studije ishoda tretmana i moguće neželje reakcije.

4.1. Klinička ispitivanja (studije ishoda)

Bez obzira na prethodne rezultate pacijenata koji su završili programe, studije koje se bave procenom ishoda koji nisu zasnovani na totalnoj apstinenciji, a koje su radjene kod pacijenata na terapiji održavanja, jasno ukazuju da ovi pacijenti imaju značajno poboljšanje na različitim pokazateljima funkcionalnosti. Na osnovu pojedinačnih ili zatvorskih godišnjih izveštaja, istraživači ističu da dolazi do opadanja kriminalnog ponašanja za 85% , a nivo zaposlenosti kod pacijenata u tretmanu održavanja iznosi 40% - 80% . Gerstein (1992), citira rezultate švedske studije publikovane 1984. godine, u kojoj je prikazano petogodišnje praćenje 34 pacijenta uključenih u metadonski program na jednoj klinici u Švedskoj. Naime, 34 pacijenata je nasumice podeljeno u 2 grupe, pri čemu je u jednoj sprovedena terapija održavanja metadonom, a u drugoj ambulatna drug-free terapija; oni pacijenti koji su

randomizovani na drug-free tretman nisu smeli da primaju metadon najmanje 24 meseca nakon uključenja u studiju. Nakon 2 godine, 71% pacijenata na metadonu se osećalo dobro u odnosu na 6% pacijenata koji su bili uključeni u drug-free tretman. Nakon 5 godina, 13 od 17 pacijenata je ostalo na metadonu i nisu uzimali ilegalne droge, dok je 4 pacijenta isključeno iz tretmana. Od 17 pacijenata uključenih u drug-free program, 9 je postepeno prebačeno na metadonski program, i oni nisu zloupotrebljavali ilegalne droge, a bili su i “društveno korisni”. Od preostalih 8 pacijenata 5 je umrlo (od prekomerne doze tzv. “over dose”), 2 je završilo u zatvoru a 1 je bio u potpunoj apstinenciji. Takodje, iako su prethodne generacije “narkomana” imale hepatitis B, endokarditis i druge infekcije, u današnje vreme kada intravensko uzimanje droga uz prateći udeo štetnog korišćenja špriceva dovodi pacijenta u povećan rizik za HIV infekciju, medicinske konsekvence zavisnosti od heroina moraju biti uzete u obzir pri određivanju adekvatne terapije pacijentu. Ovi zaključci su stalno proveravani primenom različitih metoda, ali je opšti klinički utisak vrlo jasan. Tokom terapije održavanja metadonom definitivno dolazi do poboljšanja opšteg stanja pacijenta. Metzger et al. (1993), prihvatili su se studije praćenja nivoa HIV serokonverzije kod zavisnika od opijata. U ovoj studiji, 152 osobe su uključene u terapiju održavanja metadonom, a 103 osobe nisu bile uključene u ovaj tretman. Na početku, 12% osoba je bilo HIV pozitivno (10% uključenih u metadonski program i 16% van programa); praćenje HIV negativnih osoba tokom 18 meseci pokazalo je nivo konverzije od 3,5% kod pacijenata u metadonskom programu, a 22% kod onih koji nisu bili uključeni u program. Ovi podaci nam govore da iako je transmisija HIV-a prisutna, intravenski zavisnici od opijata u metadonskom programu imaju značajno nižu verovatnoću inficiranja HIV-om, u odnosu na pacijente koji nisu u programu.

Metadonski program održavanja je licenciran i regulisan od strane FDA i Agencije za primenu lekova (DEA). Program i lekari koji ga sprovode moraju imati licencu za metadonski program održavanja sa regulativom u vezi propisivanja i izdavanja, kao i dnevnu zalihu svakog opioida za pacijente koji su registrovani ili suspektno zavisni od opijata. Najveći broj klinika je ambulantnog tipa i otvorene su 6 – 7 dana nedeljno, a pacijenti svakodnevno dolaze u kliniku da prime terapiju, osim ako (i dok) pacijent “zaslužuje” privilegiju (da uzima lek kod kuće) na osnovu saradljivosti u vidu pridržavanja pravila klinike i abstinencije od ilegalnih supstanci. U metadonski program mogu da budu uključene osobe starije od 18 godina (ili mlađe uz pristanak legalnog staratelja, tutora), pri čemu moraju imati znake fiziološke zavisnosti od heroina ili drugog opijata minimum godinu dana.

Skoro sve kliničke studije pokazuju postojanje varijabilnosti u praktičnom radu klinika, i, kao u slučaju vrednosti limitiranih doza, ponekad se nalazi pod mandatom državnih regulativa koje zauzimaju stav u smislu podržavanja totalne apstinencije. Ovakva praksa se nastavlja, bez obzira na studije koje pokazuju da su dnevne doze od minimalno 60mg u pozitivnoj korelaciji sa dužim zadržavanjem u tretmanu, opadanjem zloupotrebe ilegalnih droga i nižom incidencom HIV infekcija (Hartel et al. 1988, 1989-citat prema Schacenberg Alan F et al, 1998). Među pacijentima koji su primajli minimalno 71mg/dna metadona nije detektovana zloupotreba heroina, dok su pacijenti koji su primali dnevne doze 46mg ili manje metadona bili pet puta više skloni zloupotrebi heroina u odnosu na one koji su primali veće doze (Ball and Rose 1991). Further, McLellan et al. (1993) su pokazali, u komparativnoj studiji tri nivoa tretmana, pri čemu su svi pacijenti primali minimalno 60mg metadona dnevno, da: pacijenti koji su bili na “pojačanom metadonskom tretmanu” (metadon plus savetovanje, i na licu mesta medicinska/psihijatrijska opskrba uz porodičnu terapiju) imaju manje pozitivnih urinskih testova na ilegalne supstance u odnosu na pacijente u “standardnom tretmanu” (metadon plus savetovanje) ili one na “minimalnom tretmanu” (samo metadon). Grupa koja je bila na “standardnom tretmanu” pokazala je značajno bolje rezultate, u odnosu na grupu na “minimalnom tretmanu”, i u stvari, 69% pacijenata iz ove

grupe je zahtevalo prevod u "standardni tretman" nakon 12 nedelja zbog stalne zloupotrebe opijata ili drugih ilegalnih droga.

Još jedno sporno pitanje pojačava kontroverzu povezanu sa metadonskim programom, a to je tretman trudnica zavisnih od opijata, koje je takodje, bilo predmet kliničkih ispitivanja. Oni, koji zbog svoje filozofije ne prihvataju metadonski program, su zagovornici da svaka žena koja zloupotrebljava ilegalne opijate (heroin) ili je uključena u metadonski program, a ostane trudna, trebalo bi da bude podvrgnuta detoksikaciji. Prema proceni, više od 2%-3% svih novorodjenih beba tokom godine, izloženo je opijatima intrauterino. Činjenica da mnogo žena ima problem zloupotrebe supstanci plaši sve organizacije, uključujući i one medicinske. One često imaju malu ili nikakvu prenatalnu negu, izlažući sebe i svoje dete komplikacijama zbog loše vodjenje, nenadgledane trudnoće, jer je i maternalna zavisnost sama po sebi jak stress. Komplikacije i tretman opijatne maternalne zavisnosti i posledice na fetus i novorodjenče su razmatrane od strane Finnegan (1991) i Finnegan i Kandall-a (1992). Treba istaći da aktuelni pokazatelji govore da trudne žene zavisne od opijata (bilo da su na heroinu ili metadonu), ne bi trebalo da budu na detoksikaciji pre 14 nedelje gestacije zbog potencijalnog rizika od indukcije abortusa, ali ni nakon 32 nedelje gestacije zbog mogućeg sindroma naglog prekida PAS (withdrawal) indukovanog fetalnog stresa. Mnogi kliničari, u dogovoru sa trudnicama zavisnim od opijata, podržavaju terapiju održavanja metadonom u dozama koje održavaju homeostazu i sprečavaju žudnju za opijatima; ove doze su individualizovane za svaku pacijentkinju, i terapija se sprovodi u saradnji sa akušerom.

Jedna komparativna klinička studija metadona odnosila se na ispitivanje psihomotorike i kognitivnih sposobnosti. U studiju je bilo uključeno 18 zavisnika od heronina i 21 koji u svojoj istoriji nisu imali ubuzuse heronina nije pokazala značajnu razliku za ispitivane parametre testa MMP, npr. za radnu i metamemoriju i duže pamćenje (Mintzer M et al., 2002). U studijama u kojima su praćeni dugotrajni, 10-godišnjim efekti metadona Weinstein et al (1993) saopštili su rezultate za troje pacijenata koji su koristili ovaj lek duže od 15 godina i više. Oni su uzimali 20 mg/dan dobijene su beznačajne razlike hepatograma. Takodje nije utvrđena značajna razlika u supresiji biohemijskih parametara i pored toga što su uzimali 50-100 mg/dan (Dyer KR et al, 1997). Zaključci iz obe pomenute kliničke studije ukazuju da je neophodno individualno doziranje metadona sve dok su pozitivni nalazi urinarnog testa na opioidne PAS. Maksimalna dnevna doza metadona ne bi smela da predje više od (>300 mg/dan) i da su ispunjeni svi uslovi za optimalnu psihosocijalnu rehabilitaciju zavisnika. Tako je utvrđeno da kod dugotrajne primene metadona da indeks farmakokinetika/farmakodinamika zavisi od veličine za prag bola, širine zenica. Dobijeni rezultati iskazani u krivulji imaju karakteristike *sigma E-max modela* U ovoj studiji 18 pacijenata bilo je na kontinuiranoj stabilnoj dnevnoj dozi metadona u trajanju od 2 meseca. Rezultati ove studije takodje su pokazali da farmakokinetički/farmakodinamski parametri nisu se razlikovali u plazmi i likvoru, pošto su svi pacijenti istovremeno dostizali ravnotežnu koncentraciju, tzv. *steady state*. Tolerancija je bila stabilna i dobijen je obrnuto proporcionalan odnos između plazma koncentracije metadona i simptoma apstinencijalnog sindroma kao što je širina zenica i dr. Ripamonti i sar (1997) su objavili kritički revijalni članak o kliničkoj primeni metadona kod kancerskog bola. Utvrdili su da se metadon pokazao efikasnim u tretmanu bola kod karciona. Oralna i /ili rektalna primena metadona gde njegovi aktivni metaboliti imaju visoku efikasnost, doveo je do produženja i intervala između pojedinih doza (Ripamonti et al, 1997). Danas se metadon koristi za produženu detoksikaciju i kratki i/ili produženi tretman kod opijatskih adikta. Sve to omogućilo da smanjeni abuzi PAS i 50 do 80% sa smanjenjem stope kriminaliteta, HIV rizika i letaliteta sa dobrom psihosocijalnom rehabilitacijom. Pored metadona nije trebalo da se uključuje bilo koja druga alternativna supstanca u tretmanu. Manji procenat pacijenata i to 5 do 20% bilo je na dužem tretmanu na programu odvikavanja u trajanju do 10 godina (Bertschy G, 1995). Alkaloid je

takodje proveo jednu komparativnu kliničku studiju efikasnosti, podnošljivosti i toksičnosti dva preparata metadona (Metadon Alkaloid i Heptanon Pliva). U studiji je utvrđena efikasnost kod oba ispitivana preparata i dobra podnošljivost, bez većih neželjenih efekata. Kod dvoje ispitanika urinarnim testom utvrđeno je prisustvo Kanabisa koji su bili tretirani heptanonom (Čadlovski G et al.). U seriji kontrolisanih komparativnih kliničkih studija ispitivana je efikasnost i podnošljivost metadona u dozi od 20 mg/dan, buprenorfina 8 mg/dan. Efekat je praćen negativnim testom urina. Znaci sindroma naglog prekida ranijih abuzusa PAS bio je veoma nizak u svim ispitivanim podgrupama. Isto tako utvrđene su male stope sindroma naglog prekida opijata (Ling W, 2003). U otvorenoj komparativnoj postmrketinškoj studiji praćeno je sa opijatskim abuzusima 48 trudnica od kojih su 24 ispitanice primale metadon i 24 su bile na morfinu. Standardnim urinarnim testom upoređivani su štetni efekti kokakina i benzodiazepina tokom trudnoće. Nisu nadjene signifikantne razlike NAS kod novorodjenčadi čije majke bile na tretmanu metadonom ili morfinom ($x=16$ i 21 dan). Sva rođena deca su zdrava i bez znakova apstinencijalnog sindroma (Fischers et al, 1999). U randomiziranoj studiji koju su izveli Johanson i sar. (2000) koja je trajala 17 nedelja bilo je uključeno 220 pacijenata od opijatske zavisnosti. Iz navedenog randomiziranog uzorka 75 pacijenata tretirano je sa levomethadil acetatom, 16 pacijenata sa 32 mg/dan buprenofrinom, 60 pacijenata je bilo na visokim dozama od 100 mg/dan metadona. Ostali pacijenti koji su bili uključeni u randomizirani uzorak dobijali su male doze metadona od 20 mg/dan. Levometadil acetat i buprenorfin ordinirani su tri puta nedeljno, a metadon svakodnevno. Komparativna analiza malih doza metadona, levometadil acetata, buprenorfin i visoke doze metadona doveli su do signifikantnog smanjenja znakova apstinencijalnog sindroma i uspostavljanja dobre remisije (Johnson et al, 2000). U komparativnoj studiji Strain-a i sar. (1999) tretirana je relativna klinička efikasnost metadona sa tzv «srednjim» dozama od 40 do 50 mg/dan i «visokim» doza od 80 do 100 mg/dan metadona tretirana. Uzorak su činila 192 pacijenta sa zavisnošću na opioidne PAS. Metodom urinarnog testa na opoide laboratorijska analiza pokazala je zastoj i usporeni tretman. Srednje i visoke doze metadonom pokazuju na značajan pad utvrđene krive rezultata u toku detoksikacije metadonom. Grupa na visokim dozama metadona imala je značajniji efekat u tretmanu merenom krivom opioidnog urinarnog testa kod ovih adikta, zavisnika. (Strain EC et al, 1999).

Zaključak:

Rezultati su pokazali da farmakokinetički/farmakodinamski parametri nisu se razlikovali u plazmi i likvoru, pošto su svi pacijenti istovremeno dostizali ravnotežnu koncentraciju, tzv. steady state. Tolerancija na metadon bila je stabilna i dobijen je obrnuto proporcionalan odnos između plazma koncentracije metadona i znakova apstinencijalnog sindroma. U mnogobrojnim studijama u kojima su praćeni dugotrajni efekti metadona utvrđeno je da oni koji su uzimali 20 mg/dan metadona, dobijene su beznačajne razlike hepatograma. Tako nije utvrđena značajna razlika u supresiji biohemijskih parametara i pored toga što su uzimali pojedini pacijenti uzimali od 50 do 100 mg/dan. Zaključci iz nekoliko dostupnih kliničkih studija ukazuju da je neophodno individualno doziranje metadona sve dok su pozitivni nalazi urinarnog testa na opioidne PAS. Maksimalna dnevna doza metadona ne bi smela da predje više od (>300 mg/dan) i da su ispunjeni svi uslovi za optimalnu psihosocijalnu rehabilitaciju zavisnika. Tolerancija na lek je bila stabilna. Dobijen je obrnuto proporcionalan odnos između plazma koncentracije metadona i simptoma apstinencijalnog sindroma. Skoro sve studije su pokazale da je metadon efikasnim u tretmanu bola kod karciona, u postoperativnim i traumatskim stanjima i kod bola invazivnog dijagnostičkim procedurama.

V POSTMARKETINŠKE STUDIJE

5.1. Klinička ispitivanja u toku

Danas je metadon hidroklorid registrovan u velikom broju zemalja u svetu uključujući i zemelje u okruženju. Poslednje dve godine metadon pod zaštićenim imenom **METADON ALKALOID®** proizvođača Alkaloid AD iz Skoplja registrovan je u skoro svim zemljama u okruženju i u bivšim jugoslovenskim republikama. Cilj ovog izveštaja je da se omogućujući njegova registracija i u Srbiji, pod istim zaštićenim imenom. U proteklom periodu urađjen je veliki broj komparativnih duplo-slepih kliničkih postarketinških studija. Jedna takva studija izvedena je u Skoplu pre dve godine od strane Čadlovskog G (Čadlovski G et al, 2005). Ovu studiju smo komentarisali u prethodnom poglavlju. Ovde želimo da ukažemo na najvažnije rezultate nekih posmarketinških studija koje su urađjene poslednjih nekoliko godina. Ovde posebno ističemo značaj nekoliko takvih studija. U prošlogodišnjoj studiji o efikasnosti metadona Bell J i Mutch C (2006) ispitivana je efikasnost ovog leka kod adolescenata koji su *tretirani metadonom u komparaciji sa buprenofrinom i sa neselektivnom simptomatskom terapijom*. Istraživači su uključili u svojoj prospektivnoj studiji 61 ispitanika na prvoj prezentaciji opioidnih zavisnika. Uzorak su činili 61 ispitanik uzrasta 14 do 17 godina života sa prosečnom starošću od 14 +/- 1,3 godine života (rang 11-16 godina). U randomiziranom uzorku 61% ispitanika čile su ispitanice ženskog pola. Na prvoj epizodi tretmana na metadonskoj terapiji bilo je 25 ispitanika, simptomatsku medikaciju primalo je 15 pacijenata i 1 pacijent nije bio na medikamentoznoj terapiji. Svi ispitanici imali su ukupno 112 epizoda tretmana. Pacijenti, ispitanici sa metadonom imali su dužu epizodu tretmana u odnosu na podgrupu koja je dobijala buprenofren (srednja vrednost epizode tretmana u mereno u danima bila je $x = 354$ vs. 58 dana, $p < 0,01$). Takodje je postojala razlika u broju dana na pojedinačnoj individualnoj epizodi tretmana (3 vs. 8 dana, $p < 0,05$). Kod sledećih epizoda tretmana navedne razlike su bile još veće sa veoma visokom statističkom značajnošću. Ovo je registrovano kod metadonske podgrupe sa samo 25%, a 60% na buprenofrenu i 60% ispitanika na simptomatskoj medikamentoznoj terapiji. Vreme nakon prve epizode tretmana bilo je znatno duže kod ispitanika na tretmanu sa buprenofrinu i bilo je statistički signifikantnije nego kod onih koji su bili na tretmanu metadonom ($p < 0,05$). Tretman sa metadonom bio je mnogo efikasniji nego sa buprenofrinom i u ovoj podgrupi nije bilo ispitanika koji su otpali tokom trajanja navedene studije (Bell J & Mutch C, 2006). Interesantni su rezultati studije Giacomuzzi-a S i saradnika, takod iz 2006. godine. Ova studija bavila se pored ispitivanja efikasnosti metadona i *procenom kvaliteta života ispitanika zavisnih od heronina*. U studiji je korišćena «Berlin Quality of Life Profil» skala. Ovde su naročito evaluirani fizički, somatski simptomi kod opioidnih zavisnika. Pored navedenog instrumenta u istraživanju je korišćen i Opioid Withdrawal Scale instrument.

Urinarim testom na PAS dobijene su signifikantno niže vrednosti na kokainsku zavisnost u odnosu na opoide, npr. heroinsku zavisnost. U studiju su uključene tri substitucione podgrupe pacijenata ispitanika na admisiji ($p < 0,001$ i $p < ili = 0,004$). Dve podgrupe na buprenofrenu i sa metadonom pokazale su veću signifikantnu razliku kod opioidnih ispitanika sa oralnim fizičkim, somatskim simptomima ($p < ili = 0,002$), mišićna napetost, tenzija ($p < ili = 0,027$). Opšti jaki bol ($p < = 0,001$), razdražljivost ($p < ili = 0,000$), palpitacije ($p < = 0,008$), smetnje sa vidom ($p < = 0,047$) i agresivnost ($p < = 0,009$). Pacijenti uključeni u ovu studiju koji su primali sporooslobadjajući morfin generalno imali su slabije QO skorove u odnosu sa lingvaletama buprenofirna i na grupu na metadonskom programu. Podgrupa na lingvaletama buprenofirna ili metadonskom programu imala je statistički značajnije skorove za pojedine somatske, fizičke i druge teškoće i znake kod ispitanika npr. ($p < ili = 0,019$), finansijske teškoće ($p < = 0,014$), mentalno zdravlje ($p < = 0,010$) i probleme prilagodjavanja i socijalne satisfakcije ($p < = 0,10$). Sporo oslobadjajući morfin korišćen za kupiranje

bolnog sindroma ali više raniji istraživača ukazuje na važnost u evaluaciji tretama heroninske zavisnosti, čine su se bavili i autori ove studije. Prezentovani podaci o usporenoj resorpciji peroralnog morfina u komparaciji sa lingvaletama buprenofrena i metadona skalom fizičkih QOL simptoma. Ova studija ukazala je na značaj tretmana buprenofrena koji je efikasniji u otklanjanju nekih znakova kvaliteta života opoidnih zavisnika. Kao što smo videli ukupna efikasnost preparata metadona je signifikantno efikasniji u odnosu na preparat buprenofrin u elacualciji kvaliteta života pacijenata.(Giacomuzzi S et al,2006).

U dokumentaciji proizvođača Alkaloid ADS iz Skoplja priložen je veli broj novih kliničkih komparativnih duplo-slepih studija u kojima je upoređivana efikasnost u odnosu na veći broj drugih sličnih preparata koji se koriste u tretmanu opoidnih zavisnika bilo u toku detoksikacije ili kao priprema za programe odvikavanja. Sve studije su veoma dobro dokumentovane i jasno ukazuju na velike prednosti i visku statističku singnifikantnost metadona u odnosu na druge lekove iz ove grupe, nap. lingvalette ili obične tablete buprenofrena. Ove studije kao i napred navedene jasno ukazuju da je u pitanju veoma efikasan lek METADON ALKALOID®, siguran i sa malim brojem porolaznih neželjenih reakcija. Svi podaci u navedenim studijama jasno upućuju na potrebu regisotrovanja ovog leka i u Srbiji.

5.2 Podaci o razlikama izmedju metadona i drugih blokatora opoidnih receptora

Pored metadona za postupak detoksije i/ili pripreme pacijenata za odvikavanje od heroina koriste se lekovi koji su slični metadonu ili predstavljaju njegovu paralelu. To su uglavnom buprenofrin, dihidroclonidin i levo-alfa-acetil-mrtadol (LAMA). Postupak početnog tretmana obično traje 4 do 6 dana i nekoliko nedelja u dobro osmišljenom programu odvikavanja. Većina kliničara ovaj tretam koristi do 21 dan. u dozi od 30 do 40 mg/dan. Za kupiranje apstinencijalnih simptoma danas se pored metadona koristi se *buprenorfin*, *levo-alfa-acetil-metadol (LAAM)*, *morfin* i *dihidroclonidin* (Bickel et al, 1988, Solberg U et al, 2002). LAMA je opoidni agonist. U kliničkoj praksi koristi se od 1970. godine (Jaffe et al,1970).LAMA i njegovi farmakološki aktivni metaboliti nor-LAMA i dinor-LAMA se mnogo sporoiije metabolište u odnosu na metadon. Vreme polueleiminacije LAMA-e i metadona je ($t_{1/2}$): 47 do 167:35 sati (Finkle et al,1982).Ravnotežena koncentracija (state day) postiže se za 2 do 3 nedelje. On praktično ima retard performanse i ordinira se dva do tri puta nedeljeno. Koristi se uglavnom za tretman pacijenata koji nisu u stanju da se uključe u pgrupe odvikavanja od heronina i za one koji ne mogu da se uklupe u bolnički psihosocijalni tretman (Bickel et al, 1988, Solberg U et al, 2002). Zbog navedenih farmakokinetičkih karakteristika, ovaj lek nema značaja u tretmanu apstinencijalnog sindroma kod opoida. Za razliku od metadona i buprenofrina, LAMA nije ispitivan kod trudnica koje su heroinski i ili opoidni zavisnici (Jaffe et al,1972, Ling W et al,1976, Gilman et al, 1990, Finkle et al, 1982).Buprenofrin je parcijalni agnost. Licenciran je za sublingvalnu aplikaciju i dozi od 8 mg-dan, što je ekivalentno dozi metadona od 30 mg/dan (Sample D, Smyth R, Burns J et al, pp- 554, 2005). U većim dozama buprenofrin dovodi do maanje euforije nego metadon. Dihidroklonidin ordinira se 2 do 4 dnevno u dozi koja je ekvilantna <15 mg- dan mrtadona.Ovaj lek još uvek nije licenciran za kliničku praksu u Evropskoj Uniji. On se do sada koristio u Belgiji, Danskoj, Francuskoj, Nemačkoj (Solzberg U et al,2002). Još uvek je paralela metadonu i koristise kada pacijent ispoljava preosetljivost na druge lekove koji se koriste u tretmanu i za supstituciju zaheroinske zavisnike (Sample D, Smyth R, Burns J et al, pp- 554, 2005). Za prevenciju relapsakod opijata sve više se koristi *naltrexon* hidrohlorid kaps. I to 25 mg kao incijalna doza do 50 mg/dan. Terapija se primenjuje tri dana nedeljeno po shemi: 100 mg/ponedeljak,150 mg/sreda i 150 mg/petak (Sample D, Smyth R, Burns J et al, pp- 555, 2005)..U literaturi je mnogo manje podatak o nekim drugim paralelama meatdonu, kao što su: *morfin*, *dipipanon (Doconal®)*, *petidin* i *kodein fosfat*, *levometadion* (Ward J, Matick R, Hall W, 1997, Solzberg U et al,

2002, Canwarth T et al, 2002, EMCDDA, 2002). U okviru postmerketinških studija radjena su komparativna klinička ispitivanja metadona, buprenofrena i klonidina, u kojima je potvrđena prednost metadona u odnosu na navedne njegove paralele.

Zaključak:

U proteklom periodu uradjen je veliki broj komparativnih duplo-slepih kliničkih postmarketinških studija. Skoro sve postmarketinške studije ukazuju da pacijenti ispitanici sa metadonom imali su dužu epizodu tretmana u odnosu na podgrupu koja je dobijala buprenofren ili druge paralele metadonu. Takodje je dobijena značajna razlika u broju dana na pojedinačnoj individualnoj epizodi tretmana u koris metadona. Kao što smo videli ukupna efikasnost preparata metadona je signifikantno efikasniji u odnosu na preparate koji su paralela metadonu, npr. preparat buprenofrin, hidroklonidina i levo-alfa-acetil-metadol (LAAM). Mnogo je manje podata u literaturi koji se odnose na još neke paralele metadona kao što su morfin, dipipanon, petidin i kodein fosfat u evaluaciji kvaliteta života pacijenata i uopšte psihosocijalnog tretmana i funkcionisanja pacijenata.

U dokumentaciji proizvođača Alkaloid ADS iz Skoplja priložen je veliki broj novih kliničkih komparativnih duplo-slepih studija u kojima je upoređivana efikasnost u odnosu na veći broj drugih sličnih preparata koji se koriste u tretmanu opoidnih zavisnika bilo u toku detoksikacije ili kao priprema za programe odvikavanja. Sve studije su veoma dobro dokumentovane i jasno ukazuju na velike prednosti i visoku statističku signifikantnost metadona u odnosu na druge lekove iz ove grupe, nap. lingvate ili obične tablete buprenofrena. Ove studije kao i napred navedene jasno ukazuju da je u pitanju veoma efikasan lek METADON ALKALOID®, siguran i sa malim brojem porolaznih neželjenih reakcija. Svi podaci u navedenim studijama jasno upućuju na potrebu registriranja ovog leka njegovu stavlja u promet u Srbiji

VI INDIKACIJE ZA PRIMENU METADONA

6.1. Tretman heroinske i drugih opijatskih zavisnosti metadonom

6.1.1. Terapijske indikacije

Metadon se koristi za više indikacionih područja.

a) Najvažnija indikacija primene **metadon alkaloid-a®** odnosi se na detoksikaciju i sprečavanje apstinencijalnog sindroma kod morfinske i heroinske zavisnosti. Metadon se pokazao kao lek izbora za otklanjanje najvažnijih neželjenih fizioloških i psihopatoloških simptoma koji se u kliničkoj praksi javljaju kod naglog obustavljanja opoidnih PAS.

b) Drugo važno indikaciono područje za primenu rastvora metadona u programima odvikavanja zavisnika od heroina ili drugih lekova sličnih morfijumu. Na taj način preveniraju se mogući recidivi zloupotrebe i produžavanje zavisničkog ponašanja ovih pacijenata.

6.2. Druge indikacije metadon hlorida

6.2.1. Treće važno indikaciono područje za primenu metadona kao leka odnosi se na *kupiranje akutnih ili hroničnih bolova*. To su u prvom redu: stanja intenzivnog bola različite etiologije. Ove u prvom redu spadaju gastrointestinalni bolovi, zatim renalne i hepatičke kolike, infarkt miokarda i predinfarktna stanja. Ovde, takodje, spadaju postoperativni i posttraumatski bolovi i bolovi koji se javljaju kod

invazivnih dijagnostičkih ispitivanja i stanja koja su uzrokovana malignim tumorima i to pre svega primarnim i sekundarnim tumorima i intrakranijalnim ekspanzivnih procesa u CNS-u. Metadon hidrohlorid se pokazao kao efikasan i bezbedan lek u tretmanu umerenog do snažnog akutnog ili hroničnog bola: stanja intenzivnog bola, gastrointestinalna bol, bubrežni ili žučni spazmi, kolike, infarkt miokarda, postoperativni i posttraumatski bol, bol tokom invazivnih dijagnostičkih procedura, stanja intenzivnog bola uzrokovano bolestim, npr. tumorom CNS, tj. mentalnim primarnim i/ ili sekundarnim tumorima. Opidni antagonisti koriste se kod nekih oboljenja koje uvek ne prate bol, npr. akutna srčana insuficijencija, zbog hemodinamskih efekata, terminalna hronična srčana insuficijencija da bi se ublažio distres. Izvor i način aplikacije analgetika zavisi od prirode i trajanja bola. Progresivni pristup se često primenjuje, počinjući sa nestereodnim antiinflamatornim lekovima NASAIL uz dodatak prvo slabih opoidnih antagonista, a zatim uvođenje jakih opoida. Težak akutni bol leči se snažnim opoidima, npr. morfin, fentanil i dr, kojise daje u vidu injekcije. Blag inflamatorni bol, npr isčašenje, blaga atralgija leči se NISAIL uz dosta slabih opoida, npr kodelin ili dekspropoksifin. Jak bol , npr kod karcinoma leči se jakim opoidima, koji se daju oralno, intratekalno, epiduralno ili subkutano. Postoperativno se koriste infuzioni sistemi koje pacijent sam kontroliše. Hroničan neuropatski bol često ne reaguje na opoide i tretira se tricikličnim antidepressivima, npr. amytriptilin ili psihostabilizatorima, karbamazepin, lamotrigin i dr. Treba se podsetiti da je analgezija, u toku najvećeg dela dvadesetog veka, predstavljala terapijsku potrebu koja je rešavana samo opoidima i NASAIL i svi novi lekovi-analgetici-koji su stvarani svih ovih godina bili su slični navedenim vrstama lekova. Kako se često dešava, klinička opservacija, pre nego farmakološka inventivnost, proširila je ovaj krug otkrićem, npr efikasnosti tricikličnih antidepressiva u terapiji bola. Duga lista novih mogućnosti, koje su u fazi ispitivanja, ukazuje da postoji mogućnost da inventivnost može da premosti veliku prazninu koja traje već dugo, ali suviše je rano za procenu da li će to dovesti do bolje i uspešnije terapije. Danas se mnogo proučavaju i kanbinoidni receptori kojiimaju kao metadon inhibitorni efekat na nociceptivne aferentne terminale, kao i na transmisiju u zadnjem rogu kičmene moždine. Zvanična ispitivanja su u toku uključujući tetrahidrokanabiol i njegov snažana analgetički efekat u eksperimentalnim uslovima. Ovome idu u prilog i izjave osoba koje koriste marihuanu (Rang HP i sar,200)..

6.2.2. U kliničkoj praksi metadon može da se koristi i kao *antitusik* i to pre svega u stanjima koja su praćena bolom i jakim kašljem koji se ne mogu sprečiti drugim antitusičkim lekovima, npr. Kodein i dr. Kada je u pitanju doziranje kod odraslih ovde se pre svega misli na osnovne principe detoksikacije. Postupak detoksikacije se započinje kada postoje značajni apstinencijalni simptomi vezani za prekid primene opijatskih agonista.

6.3. Doziranje i način primene

6. 3.1 Doze kod odraslih

Postupak detoksikacije: Ovaj postupak se prmenjuje kada postoje izraženi značajni apstinencijalni simptomi koji su vezani za zloupotrebu opijata ili u postupku detoksikacije. Kod ovih stanja metadon se inicijalno daje u dozama koje su dovoljne za otklanjanje simptoma apstinencije. Najčešće se stabilizacija ovih stanja postiže sa dozama od 40 mg do 60 mg/dan. Retko su neophodne veće doze metadona. Kada je pacijent stabilizovan nekoliko dana, doze metadona se postepeno smanjuju svakog ili svakog drugog dana sve dok se ne postigne stanje kada nije više potrebna leka. Kod hospitalizovani pacijenata dnevna dozvoljena doza može se smanjiti za 20% dotadašnje doze dnevno. Kod ambulantihi pacijenta ove doze treba smanjivati postepnije. Kod primene metad hidohlorida METADON ALKALOID-a® za *terapiju*

odvikavanja kod teških zavisnika od opijata, najčešće se kao inicijalne doze daje 30 mg, a sledećih 10 mg nakon 3 do 6 sati ukoliko je neophodno. Ukupna doza metadona prvog dana ne sme biti veća od 40 mg/dan, sem u koliko je utvrđena da ova doza ne može otkloniti apstinencijalne simptome. Ukoliko pacijent nije uzimao opijate nekoliko dana pre uključivanja metadon hlorida ili je u pitanj tzv «lakši» zavisnik, njemu se ordinira polovima napred navedene doze. Shemu doziranja metadon hidrohlorida prikazujemo na radnoj tabel br. 2. Danas se u kliničkoj praksi koristi više sličnih lekova koji čine paralelu metadonu. U praksi je najviše ispitivan buprenofren, LAMA, hidroklonidin. Za kliničku primenu lecencirani su buprenofren i LAMA literaturi je mnogo manje podatak o nekim drugim paralelama metadonu, kao što su: *buprenorfin*, *levo-alfa-acetil-metadol (LAAM)*, *morfin* i *dihidroclonidin* (Bickel et al, 1988, Solberg U et al, 2002). Engleski autori navode još neke lekove koji se klasifikuju u paralele metadonu. To su: *morfin*, *dipipanon (Doconal®)*, *petidin* i *kodein fosfat* (Sample D, et al, 2005). Za neke od njih navest ćemo prosečne dnevne doze i njihovu ekvivalenciju sa metadonom.

Tabela 3: Lekovi, paralele metadona i njihove ekvivalentne doze prema metadonu*

Naziv leka	Dnevna doza	Ekvivalentna doza Metadonu
Street heroin	<i>0,5 mg do 1 gr</i>	<i>50-80 mg</i>
Morfin	<i>10 mg</i>	<i>10 mg</i>
Dipipanon (Diconal®)	<i>10 mg</i>	<i>4 mg</i>
Dihidrocodein (DF 118)	<i>30 mg</i>	<i>3 mg</i>
Petidine	<i>50 mg</i>	<i>5 mg</i>
Codeine phosphate	<i>30 mg</i>	<i>2 mg</i>

* Preradjeno prema: Sample D, Smyth R, Burns J et al, 554-555, 2005

Shemu doziranja metadon hidrohlorida prikazujemo i sledećoj radnoj tabeli br. 2.

Tabela 4: Shematski prikaz uvođenja metadona u terapiju u programu odvikavanja*

Dan	Vreme (h)	Doza (mg)	Opažanje
<i>1</i>	<i>0</i>	<i>20-30</i>	<i>Uobičajena prethodna doza</i>
<i>1</i>	<i>3+</i>	<i>5-10</i>	<i>Prisustvo objektivnog i subjektivnog apstinencijalnog sindroma</i>
<i>1</i>	<i>6+</i>	<i>5-10</i>	<i>Prisustvo objektivnog i subjektivnog apstinencijalnog sindroma</i>
<i>2</i>	<i>0</i>	<i>5, 10 ili 20 od ukupne doze prethodnog dana</i>	<i>Prilagodjavanje povećavanja ili smanjivanja doze u skladu sa odgovorom na ukupnu dozu prethodnog dana</i>
<i>2</i>	<i>3+</i>	<i>5-10</i>	<i>Prisustvo objektivnog i subjektivnog apstinencijalnog sindroma</i>
<i>3</i>	<i>0</i>	<i>5, 10 ili 20 više od ukupne doze prethodnog dana</i>	<i>Prilagodjavanje povećavanja ili smanjivanja doze u skladu sa odgovorom na ukupnu dozu prethodnog dana</i>
<i>4-10</i>	<i>0</i>	<i>5, 10 ili 20 više od ukupne doze prethodnog dana</i>	<i>Može biti ponovljeno na dnevnoj bazi sa neprekidnom procenom stabilizacije i prilagodjavanjem doze, dok se ne dostigne predodredjeni maksimum</i>

*Napomena: Preradjeno prema dokumentaciji proizvodjaja, Alkaloid AD, 2006

Stabilizacija doze održavanja se obično postiže pri dnevnoj dozi od 40 mg do 120 mg/dan, premda je ponekad potrebna i veća doza. Dozu održavanja treba redovno pratiti i redukovati je u koliko je to potrebno. Kod svih pacijenata na programu odvikavanja treba pažljivo razmotriti prekidanje terapije metadonom. Ovo važi u koliko je dostignuta doza od 10-20 mg/dan. Ovde treba napomenuti da u koliko je doza metadon hlorida koja se koristi u *detoksikaciji* ili *terapiji odvikavanja*, doza treba biti prilagodjena tako da se kontrolišu apstinencijalni simptomi bez izazivanja respiratorne depresije ili značajnije sedacije. I ako se u tretmanu detoksikacije primenjuju manje doze, a sam tretman odvikavanja se sastoji od promene relativno ustaljenih supstituisanih doza metadon hidrohlorida, konačan cilj u oba slučaja treba da bude prekid uzimanja leka. Isto tako treba napomenuti da program odvikavanja mora uključiti širi spektar lekova i rehabilitacionih sredstava u kombinaciji sa primenom metadon hidrohlorida (npr. *levopromazin*- Nozinan® á 25 mg ili 100 mg tablete ili solucio, *doxspain*- Sinequan kaps á 10 ili 25 mg, *bromazenan*-Leksilium® á 1,5 ili 3 mgi dr.).

6. 4.Terapija bola

Uobičajena početna oralna doza metadon za kupiranje snažnog bola kod odraslih osoba kreće 2,5 do 10 mg svaka 3-4 sata ili češće u koliko je potrebno. Kod hroničnog bola npr. terminalni stadijum bolesti oralne doze se kreću 5-20 mg svakih 6- 8 sati Kod pacijenta sa kancerskim bolom primenjuju se iste doze metadona na svaka 4 sata prvih 3 do 5 dana, a fiksne doze na svaki 8-12 sati. Analgetičko delovanje metadona traje znatno duže nego kod morfina. Pedijatrijske analgetičke doze metadona su 0,7 mg/kg telesne težine deteta na 4 do 6 sati. Ove doze moraju biti individualne i prilagodjene težini, uzrastu deteta i vrsti bola. Za merene bolove kod dece preporučuju se manje doze i to 0,3 do 0,4 mg/kg/dan. U odnosu na morfin veliko analgetičko preimučstvo metadona je što se može primenjivati oralno (Varagić V i Milošević M, 2007) Za suzbijanje snažnog, hroničnog bola (npr. kod pacijenata sa terminalnom bolešću), metadon hidrohlorid se primenjuje u oralnoj dozi od 5-20 mg na svakih 6-8 sati. Po potrebi moguće je povećati dozu ili smanjiti interval između doza ukoliko je bol jako snižen ili je kod pacijenta došlo do povećanja tolerancije na metadon hidrohlorid. Zbog toga, moguće je da će biti potrebno da se prekorači uobičajena doza leka. Pacijenti sa hroničnim bolom uzrokovanim malignim oboljenjem treba da primaju metadon na svakih 8-12 sati u zavisnosti od potreba pacijenta.

6.5.Uporan kašalj

Za kontrolu hroničnog kašlja koji je povezan sa bolom kod terminalnog karcinoma pluća, metadon hidrohlorid se obično primenjuje u dozama od 1-2 mg na svakih 4-6 sati, ali ovde je potrebno da lekar oprezno individualno prilagodi dozu u zavisnosti od starosti i telesne težine pacijenta. Prilagodjavanje (titriranje) doze se preporučuje kako bi se sprečilo moguće predoziranje npr. kod dece do 6 godina starosti. Za terapiju snažnog bola preporučuje se doza metadon hidrohlorida od 0,2 mg/kg (maksimum 10 mg/kg) u intervalima na svakih 6 sati. Za hronični bol, kao npr. kod pacijenata sa karcinomom ili traumom, terapije doze se kreću u rasponu od 0,3 do 0,4 mg/kg/dan, podeljene u više doza i primenjene u fleksibilnim vremenskim intervalima. U slučajevima kada je pored hroničnog bola pristutan i bol prouzrokovan medicinskim zahvatima, peroralna doza metadon hidrohlorida METADON ALKALOID-a® kreće se 0,3-0,4 mg/kg/dan, 30-40 minuta pre intervencije i na taj način može se značajno ublažiti bol tokom medicinskog postupka. Dugi poluživot metadon hlorida ($t_{1/2}$) omogućava kontrolu blagog, podmuklog bola tokom dana i noći.

6.6. Doziranje kod pacijenta sa smanjenim renalnim i hepatičkim klirensom

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega potrebno je povećavati interval doziranja. Pacijenti sa *blažim oštećenjem bubrega* (stepen gomerularne filtracije je veći od 50 ml/min) treba da primaju metadon hidrohlorid na svakih 6 sati, pacijenti sa *umerenim oštećenjem* bubrega (10 -15 ml/min) treba da takodje, primaju metadon hidrohlorid na svakih 6 sati, dok pacijenti sa *teškim oštećenjem bubrega* treba da dobijaju metadon hidrohlorid na svakih 8-12 sati. Keek MJ i sar. (1980) su pratili tri bubrežna pacijenta na tzv. "hroničnom", dugotrajnom tretmanu sa metadonom. Jedan pacijent zbog oligurije bio je na peritonealnoj dijalizi, jedan anurični bolesnik na hemodijalizi I 1 pacijentu je uradjena transplatacija bubrega. Kod sva 3 pacijenata koncentracija metadona u plazmi zavisila je od terapijske doze metadona (0,09 -0,68 µg/ml) za dozu od 40-50 mg/dan. Eliminacija leka kod anuričnih pacijenata odvijala se preko fecesa. Oko 1 dnevne doze eliminisano je preko peritonealne dijalize i hemodijalize. Nije registrovana laboratorijska i klinička evidencija akumulacije metadona ili njegovih metabolite. Kod pacijenata sa umerenom glomerularnom filtracijom (glomerularna filtracija, klirens veća od 50 ml/min) u trajanju od 6 sati. Pacijent koji je imao smanjeni renalni klirens (10-50 ml/min metadon se eliminisao za 8 sati. Kod pacijenta sa veoma malim vrednostima renalnog klirensa eliminacija leka trajala je od 8 do 12 sati (Keek MJ et al, 1980). Kada je reč o pacijentima sa oštećenjem jetre, doze održavanja metadonom ne treba da se menjaju kod pacijenata sa stabilnim hroničnim oboljenjem jetre, naročito sa cirozom. Iznenaadne promene u stanju jetre mogu rezultirati značajnim promenama u raspodeli metadon hidrohlorida. To zahteva obavezno prilagodjavanje doze. Novick DM i sar, (1981) pratili su 14 pacijenata kojima je radjena biopsija jetre, a bili su na terapiji metadonom. Tokom pacijenti su podeljeni u tri podgrupe. Zavisno od težine poremećaja. Ispitivana je polueliminacija, odnosno poluživot ($t_{1/2}$) izmedju pojedinih podgrupa. U odnosu na kontrolnu grupu, ispitivane su vrednosti vremena polueliminacije metadona. Kod pacijenata sa umerenim hepatičkim poremećajima I kontrolne grupe dobijena je signifikantna razlika $P < 0,01$ I kontrolne grupe $p < 0,05$. Ostali farmakokinetički parametri za I podgrupu I svi kinetički indikatori za grupu II I III. Kod 7 ispitanika računajući I kontrolnu grupu utvrđjena je promenljiva koncentracija metadona u plazmi. Studija je pokazala veoma dobru podnošljivost metadona kod ovih pacijenata I nije bilo potrebe za smanjivanjem prosečne dnevne doze leka kod tzv. "stabilnih" oboljenja jetre, kao što su neki oblici ciroze (Novick DM et al, 1981).

6.7. Doziranje kod starijih i iscrpljenih osoba

Pošto metadon ima dug poluživot ($t_{1/2}$) i pri ponovljenim dozama može doći do akumulacije leka, naročito kod starijih i iscrpljenih, slabijih pacijenata. Stoga stariji pacijenti moraju primiti što je moguće manju dozu metadon hidrohlorida. Gerijatrijskim pacijentima treba davati manje doze nego adultnoj populaciji zbog smanjenog renalnog klirensa.

6.8. Primena metadona u toku trudnoće i laktacije

Prema kategorizaciji Amweričke agencije za hranu i lekove (FDA) metadon se svrstava u kategoriju B i D ukoliko se koristi tokom dužeg perioda u trudnoći ili visokim dozama u toku porodjaja. Poznato je da metadon hidrohlorid prolazi placentalnu barijeru. Iako je duža upotreba ili visoke doze metadona u toku porodjaja jasno povezane rizikom za fetus, terapijska korist za majku može ponekad prevagnuti. Doze metadon hidrohlorida od 10 do 150 mg/dan tokom trudnoće, može dovesti do *neonatalnog apstinencijalnog sindroma kod novorodjenčadi* u roku od 24 sata, pa čak i za samo 3 sata po rođenju. Prosečno trajanje simptoma je 7 do 10 dana. Potreban je oprez da bi se izbegli jaki apstinencijalni simptomi kod novorodjenčeta. Detoksikacija metadonom ne preporučuje se tokom trudnoće. Trudnice dse, međjutim, mogu uključiti u program odvikavanja metadonom u toku trudnoće. U toku trudnoće ponekad su potrebe veće doze metadona da bi se održalo uvravnoteženo lečenje. U svakom slučaju, trudnice treba upozoriti na moguće rizike sa njih ili za plod ukoliko nastave da koriste nedozvoljene droge, kao i ako primaju ili naglo obustave upotrebu metadona u okviru programa odvikavanja ili detoksikacije. tako u jednoj studiji, novorodjenčad čije su majke bile na metadonskom programu odvikavanja imale su manju porodjajnu težinu i obim glave u odnosu na novorodjenčad čije majke nisu primale metadon. u nekim slučajevima, primena metadona kod trudnica na terapiji odvikavanja metadonom, bila je povezana sa fetalnom distresom u uterusu i malom porodjajnom težinom. Pond SM i saradnici u prospektivnoj studiji uključili su 11 trudnica 2 meseca pre porodjaja i podeli su ih u 5 podgrupa: I faza od 10 do 34 nedelje trudnoće, II podgrupa 35 do 40 nedelja trudnoće, III podgrupa 1 do 4 nedelje i IV podgrupa 8 do 9 nedelja posle porodjaja. Koncentracija metadona bila je signifikantno niža bila niža tokom trudnoće između I i IV faze. Koeficijent koncentracije u plazmi i mleku porodilje bila je konstantna u proporciji 0,32 +/- 0,06 i 0,6 +/- 0,07. Nekoliko trudnica koje su bile uključene u studiju žalilo se na apstinencijalni sindrom u toku trudnoće (Pond SM et al, 1985). Metadon se izlučuje u majčino mleko u malim koncentracijama (oko 2,79% doze koju je primala majka), nedovoljnim da bi se sprečili apstinencijalni simptomi kod novorodjenčeta. U toku programa odvikavanja dozvoljeno je dojenje, ali doza treba da bude što je moguće manja, a stanje novorodjenčeta treba pratiti da bi se izbegla sedacija. Američka akademija pedijataru sugeriše da su doze od 20 mg ili manje za 24 sata bezbedne za dojenje.

Zaključak:

Najvažnija indikacija primene metadon odnosi se na detoksikaciju i sprečavanje apstinencijalnog sindroma kod morfinske i heroinske zavisnosti. Drugo važno indikaciono područje za primenu rastvora metadona u programima odvikavanja zavisnika od heroina ili drugih lekova sličnih morfijumu. Treće važno indikaciono područje za primenu metadona kao leka odnosi se na kupiranje akutnih ili hroničnih bolova. To su u prvom redu: stanja intenzivnog bola različite etiologije. U kliničkoj praksi metadon može da se koristi i kao antitusik i to pre svega u stanjima koja su praćena bolom i jakim kašljem koji se ne mogu sprečiti drugim antitusičkim lekovima. Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega potrebno je povećavati interval doziranja. Gerijatrijskim pacijentima treba davati manje doze nego adultnoj populaciji zbog smanjenog renalnog klirensa. Prema kategorizaciji Amweričke agencije za hranu i lekove (FDA) metadon se svrstava u kategoriju B i D ukoliko se koristi

tokom dužeg perioda u trudnoći ili visokim dozama u toku porodjaja. Poznato je da metadon hidrohlorid prolazi placentnu barijeru.

VII NEŽELJENE REAKCIJE METADONA

Kao i kod drugih opijata antagonistu kod pacijenata koji primaju metadon mogu se javiti *tolerancija, psihička i fizička zavisnost*. Neželjeni efekti metadona obično su prolaznog karaktera. Većina simptoma nestaje kako se stiče i tolerancija na metadon tokom terapije odvikavanja. Drugi, trajniji neželjeni efekti obično su reverzibilni posle završetka lečenja metadonom.

Kod zavisnika od opijata na početku lečenja javlja se: *euforija, vrtoglavica, pospanost, sedacija, mučnina, povraćanje, opstipacija, pojačano znojenje, dizurija, edem*

Kod zavisnika od opijata tokom terapije odvikavanja sreće se: *pojačano znojenje, mučnina, opstipacija.*

Osobe koje nisu zavisne od opoida mogu da imaju određene simptome koji su vezani za pojedine somatske sisteme: *neurološki efekti:* euforija, glavobolja, nesanica, agitacija, poremećaj vida; *gastrointestinalni efekti:* suvoća usta, anoreksija, žučne kolike, *za vreme terapije odvikavanja metadonom većina neželjeni efekata su kardiovaskularni efekti:* vazomotorna nestabilnost, bradikardija, palpitacije, srčani napadi, hipotenzija; *genitourinarni efekti:* retencija urina, smanjen libidno; *Rrespiratorni efekti:* respiratorna depresija koja dovodi do kompenzacije i 6. *dermatološki efekti:* osip, urtikarija, edem.

7.1. Neželjeni efekti metadona posle ukidanja leka

Naglo ukidanje opijata kod osoba koje na njih fizički zavisne dovodi do pojave apstinencijalnog sindroma. Apstinencijalni simptomi mogu se javiti nakon primene opijatnih agonista kao što je nalokson, kombinovanog agonista ili antagonistu kao što je pentazocin. Simptomi apstinencijalnog sindroma kod metadona mnogo su blaži nego napr. kod morfina. Simptomi apstinencijalnog sindroma metadona najbolje se otklanjaju sa naltrekson hidrohloridom u dozi od 25 mg i ukupno 50 mg dnevno (Sample D, 2006, Munjiza M, 2006). Neonatalni apstinencijalni sindrom može se javiti kod dece majki koje su zavisne od opoida, a takva novorođenčad mogu imati apstinencijalne simptome na rođenju. Simptomi uključuju: nesanicu, bol, curenje nosa, napade kivanja, suzenje očiju, gubitak apetita i dijareja. Apstinencijalni simptomi obično se javljaju između 24 i 48 sati nakon prekida primene leka, a bez odgovarajuće terapije mogu se produžiti sa opadajućim intenzitetom i do 3 nedelje. Apstinencijalni simptomi mogu se prevenirati uzimanjem odgovarajuće doze originalnog ili srodnog opoida. Tolerancija se brzo smanjuje nakon prekida upotrebe metadona tako da doza na koju je prethodno stečena tolerancija može da bude fatalna, o čemu treba obavezno voditi računa (Alkaloid, 2007). U mehanizmu nastajanja tolerancije prema opoidima u celni uključujući i metadon, značajnu ulogu imaju dva faktora: nishodna regulacija opoidnih receptora koja nastaje usled produženog agonističkog delovanja opoida na navedne receptore, i smanjenjem produkcije oslobadjanja enkefalina. I u prvom i drugom slučaju bit će potrebne sve veće doze da bi se izazvao sličan farmakološki efekat (Varagić V i Milšošević M, 2007). Ovde treba istaći da se tolerancija razvija i u toku terapijskih doza. Već posle nekoliko dana, potrebne su sve veće doze da bi se izazvao isti terapijski efekat kao u početku lečenja. Veći stepen tolerancije se razvija posle 2 do 3 nedelje. Ova tolerancija je uvek ukrštena u odnosu na ostale opoide: npr. osoba tolerantna prema morfinu, istovremeno je tolerantna i prema ostalim opoidima uključujući i metadon.

7.2 Dugoročni neželjeni efekti metadona

Upotreba metadona (psihološko dejstvo, fiziološka oštećenja i uticaj na kognitivne funkcije) još nije dobro definisana. Tokom terapije odvikavanja metadonom većina neželjenih efekata nestaje tokom nekoliko nedelja, međutim, pojačano znojenje i opstipacija često perzistiraju. Kod hroničnih zavisnika od metadona dokazano je postojanje *hipoadrenalizma*. Zabeleženi su nalazi sa smanjenom produkcijom ACTH i posledičnim sekundarnim hipoadrenalizmom, premda su neki našli dokaze da metadon dovodi do primarne adrenalne kortikalne hipofunkcije. Seksualna sposobnost je smanjena, a serumske koncentracije testosterona su niže kod pacijenata na metadonu. Takodje su zabeležene i limfocitoza, hiperprolactonemija, hiperalbuminolemija, i povećane nivoa globulina u krvi. Abnormalnosti rezultata laboratorijskih testova koji su povezani sa primenom metadona obično nemaju kliničkog značaja i ne ukazuju na to da je došlo do fiziološkog oštećenja. Mnoge poremećene vrednosti u stvari odražavaju fizičko oštećenje povezano sa prethodnom zloupotrebom droga od strane pacijenata.

7.3. Toksični efekti metadon, predoziranje

U većini slučajeva predoziranje metadonom javlja se kod pacijenata koji nisu na terapiji održavanja i to najčešće kod dece i članova porodice pacijenata na terapiji odvikavanja. Metadon je visoko toksičan za svakoga ko nema toleranciju na opoide; 50 do 100 mg može ugroziti život osobama koje nemaju toleranciju, a 10 mg može dovesti do teškog trovanja i može biti fatalno kod dece. Nakon predoziranja simptomi su slični simptomima usled trovanja morfinom. Početak može biti odložen i trajanje prolongirano 12 sati do nekoliko dana nakon primene. Izrazita CNS i /ili respiratorna-cirkulatorna depresija su znaci toksičnosti metadona. Ostale posledice predoziranja uključuju miozu, letargiju, komu, konvulzije, dizatriju i nekardiogeni plućni edem, što je često i uzrok smrtnosti zavisnika. Terapija predoziranja sastoji se od: primene aktivnog uglja, lavaže želudca, primene naltreksona u inicijalnoj dozi od 2 mg i.v., koja se može ponoviti ukoliko je to potrebno. Kontinuirana infuzija može biti neophodna. Svi pacijenti se moraju kontrolisati pomoću monitiranja, jer su opioidni antagonisti kratkog dejstva (1-3 sata). U slučaju pojave nekardiogeneog plućnog edema neophodna je primena naltreksona, kiseonika i mehaničke ventilacije. Hipotenzija se može korigovati i.v. primenom 0,9% NaCl, dopamina ili norepinefrina. U terapiji konvulzija obavezno treba se korigovati hipoksiju i primenti i.v. beenzodijazepine/barbiturate

7.1. Publikovana i nepublikovana klinička ispitivanja

U priloženoj dokumentaciji od strane proizvođača, kao ni u kliničkoj praksi ne postoje drugi predklinički podaci koji su važni za pacijenata osim onih koji su dati u ovom izveštaju o metadonu. Premda je ovaj lek dugo u kliničkoj upotrebi, praktično tokom druge polovina prošlog veka, treba naglasti da su neke eksperimentalne studije, koje u stvari spadaju u predklinička ispitivanja, vršeni tokom 90-tih godina prošlog veka. U njima su, kao što smo već napred naveli, bolje definisati neki važniji farmakodinamički i farmakokinetički parametri.

Otvorene postmarketniške studije izvode se i danas u velikom broju zemalja. U našoj zemlji metadon pod drugim zaštićenim imenom i od drugih proizvođača, npr. Heptanon® farmaceutske kompanije Pliva iz Zgreba dugo se koristi u Srbiji. U 7 i 8 deceniji prošlog veka u Zavodu za bolesti zavisnosti u Beogradu preparat je dugo korišćen u odvikavanju narkomana heroinomana. Mnogi od tih pacijenata veoma dugo su zloupotrebljavali metadon kao produžene abuzuse umesto drugih opijata. Korist od ove situacije imali su i pacijenti jer je smanjeno javljanje i učestalost transmisivnih polnih bolesti i kasnije za pojavu HIV infekcije. Ovaj lek danas se više koristi za detoksikaciju opioidnih adikta i za programe odvikavanja u specijalizovanim centrima za bolesti zavisnosti. U Klinici za bolesti zavisnosti

Instituta za mentalno zdravlje u Beogradu, takodje postoje veoma dobra iskustva sa preparatima metadona.

Zaključak:

Kao i kod drugih opijata antagonista kod pacijenata koji primaju metadon mogu se javiti tolerancija, psihička i fizička zavisnost. Neželjeni efekti metadona obično su prolaznog karaktera. Kod zavisnika od opijata na početku lečenja javlja se: euforija, vrtoglavica, pospanost, sedacija, mučnina, povraćanje, opstipacija, pojačano znojenje, dizurija, edem. Kod zavisnika od opijata tokom terapije odvikavanja sreće se: pojačano znojenje, mučnina, opstipacija. Osobe koje nisu zavisne od opoida mogu da imaju određene simptome koji su vezani za pojedine somatske sisteme: neurološk, gastrointestinalni, kardiovaskularni, genitourinarni, respiratorni i dermatološki efekt. Naglo ukidanje opijata kod osoba koje na njih fizički zavisne dovodi do pojave apstinencijalnog sindroma. Dugoročni neželjeni efekti metadona vezani su za upotreba metadona nestaju tokom nekoliko nedelja, međutim, pojačano znojenje i opstipacija često perzistiraju. Kod hroničnih zavisnika od metadona dokazano je postojanje hipoadrenalizma. U većini slučajeva predoziranje metadonom javlja se kod pacijenata koji nisu na terapiji održavanja i to najčešće kod dece i članova porodice pacijenata na terapiji odvikavanja. Metadon je visoko toksičan za svakoga ko nema toleranciju na opoide.

VIII KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMENU METADON HIDROHLORIDA

Glavne kontraindikacije za primenu metad hidrohlorida su: preosetljivost na metadon ili bilo koju supstancu iz grupe espedijensa; hronična respiratorna insuficijencija astma, plućno sree, emfizem i dr.), povrede glave ili intrakranijalna hipertenzija, pankreatitis, nerazjašnjen akutni abdomen, akutna intermitentna porfirija, bol ili kašalj, koji se mogu lečiti drugim lekovima koji imaju manji rizik od zavisnosti, istovremena primena sa monoaminoinhibitorima (MAO) ili 15 dana nakon terapije MAO inhibitorima.

8.1. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi metadon hidrohlorida

U slučajevima hipotireoidizma, hroničnog nefritisa, insuficijencije jetre ili nadbubrega, hipertrofije prostate ili kod trudnica i za vreme laktacije gde dejstvo metadona može biti pojačano ili produženo.

Metadon se ne preporučuje za akušersku anesteziju zbog toga štoi njegovo produženo dejstvo povećava rizik od neonatalnog respiratornog distresa. Metadon deluje kao stabilizator čelijske membrane i može da blokira nervnu provodljivost. Zbog toga može doći do komplikacija kao što su srčane aritmije ili kardiovaskularni kolaps zbog akumulacije metadona tokom nekoliko dana. Da bi se izbeglo dodatno sedativno dejstvo, metadon, takodje, treba oprezno koristiti i ordinirati manje doze pacijentima koji istovremeno primaju druge depresore CNS-a. Rizik da dodje do predoziranja može se smanjiti kada se daju manje početne doze kao i time što će se uraditi testovi hepatickih funkcija i testovi urina na prisustvo droga pre uvođenja u program metadonskog odvikavanja. Iz istih razloga, kod produžene upotrebe, metadon ne treba više od dva puta dnevno. Zbog bezbednosnih razloga preporučuje se da se metadon pacijentima koji su na programu odvikavanja daje se pod svakodnevnim stručnim nadzorom i da se ne daje pacijentima ni u kom drugom obliku sem kao solucija, rastvor spreman za upotrebu sa kratkim vremenskim periodom. Preporučuje se da se svaka doza doda u vodi da bi se sprečila zloupotreba putem injekcija. Metadon treba davati samo izuzetno. Brz i nagli prekid terapije metadonom dovodi do sindroma apstinencije, kao i do naglog smanjenja stečene tolerancije, zbog toga

što doza na koju je ranije stečena tolerancija može biti fatalna. Apstinencijalni sindrom na metadon uspešno se kupira naltrexon hidrohloridom u incijalnoj dozi od 25 mg/dan i ukupno 50 mg/dan, odnosno 10 mg/kg/dan u trajanju do 12 dana (Munjiza M, 2006, Van R et al, 1999). Stope relativnog rizika mortaliteta kod pacijenata koji primaju metadon ili onih koji ga zaloupotrebljavaju kreću se od 3,5 do 6,7 na 1000/godine (Caplehorn JR et al, 1999).

8.2. Uticaj metadona na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama

Pacijenti koji upravljaju motornim vozilom ili rukuju mašinama moraju biti upozoreni da metadon može izazvati opasnost i smanjiti njihovu sposobnost da brzo reaguju. Metadon spada u grupu trigonomika.

IX INTERAKCIJE METADONA SA DRUGIM LEKOVIMA

9.1. Farmakološke interakcije

Istovremena primena nalokson i *nltreksona* i metadona je kontraindikovana. Da bi se izbeglo pojava akutnog apstinencijalnog sindroma, zavisnike koji primaju metadon zbog zavisnosti od narkotika treba prvo detoksikovati pre uzimanja metadona. Suprotno postoji veli rizik fatalnog predoziranja koji sami pokušavaju da prevazidju naltrensonsku blokadu. *Buprenifrena* kao i drugi opoidni agonisti i antagonisti može da dovede do pojave apstinencijalnog sindroma kod pacijenata sa znacima fizičke zavisnosti koji hronično primaju metadon. Da bi se izbeglo dodatno sedativno dejstvo, metadon treba upotrebljavati veoma oprezno i u manjim dozama naročito kod pacijenata koji istovremeno primaju i druge depresore CNS-a kao što su drugi opoidni anestetici, fenotiazini, drugi trunkvilizeri, sedativni hipnotici i triciklični antidepresivi. Istovremena primena metadona i alkohola može da dove do dodatne ili sinergičke depresije CNS-a. Pacijente koji primaju metadon treba savetovati da ne konzumiraju alcohol, kao i na oprez prilikom rukovanja motornim vozilima. Istovremena primena sa lekovima koji mogu da produže QT interval (npr. tiridazin) ili koji mogu da dovedu do abnormalnosti elektrolita, može povećati rizik od kardiovaskularnih poremećaja.

Mešavina opijata agonista-antagonista npr. bupenorfine, butorfanol, nalbufin ili pentazocin imaju blaže anagetičko dejstvo, depresori su CNS-a. potenciraju delovanje opijata, uključujući I metadon. Ovi lekovi taakodje mogu dovesti do povećanog sinergizma sa opijatskim agonistima i drugim lekovima koji deluju na respiratorne funkcije i/ili imaju hopotenzivne efekte. Kombinacija metadona sa drugim depresorima CNS-a, npr. opšti anestetici, sedativni H1 blokatori, neuroleptici, anksiolitici, sedativi, hipnotici, triciklični antidepresivi i inhibitori monoaminoooksidaze MAOI's, takodje se ne preporučuje u kliničkoj praksi. Ukoliko za to postoje apsolutne indikacije potreban je dodatni oprez I aktivno praćenje stanja pacijenata. Mešavina opijat agonista-antagonista može dovesti do apstinencijalnog sindroma kod pacijenata koji dugo uzimaju opijate agoniste. Istovremena upotreba metadona sa drugim depresorima CNS-a može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzivnih kriza. Neophodno je smanjenje doze metadona zbog mogućeg negativnog sinregističkog delovanja sa drugim ovom grupom lekova.

9.2. Farmakokinetičke interakcije

Lekovi koji zakišeljavaju ili alkalizuju urin mogu da utiču na eliminaciju metadona, jer se izlučivanje povećava pri kiselom pH (rizik od apstinencijalnog sindroma), a smanjuje pri baznom pH, gde

se povećava rizik od toksičnosti gde je pH 9,2. Istovremena primena lekova koji indukuju citohrom *CYP3A4*, posrednika u metabolizmu metadona (kao što su abakavir, karbamazepin, nevirapin, fenitoin, fenobarbiton, rifampicin, ritonavir, efaviren) može dovesti do smanjenja efikasnosti metadona i rizika od apstinencijalnog sindroma (Tong TG et al,1981).Svi barbiturate imaju skličan efekat kao fenobarital Isto tako svi aditivni CNS izazivaju sinergizam sa simptomima koji liče na intoksaikaciju barbituratima.. Jedan 60-godišnjmji pacijent koji je lečen od carcinoma želudca I zbog groničnog bol primao je metadon u stabilnim dozama 10 dana, da dva poslednja dana nakon invravenozne aplikacije antimikotika fluconazola došlo je do izražene respiratorne depresije (Tarumi Y et al, 2002).Pacijent koji je tertian ciprofloksinom u kombinaciji sa metadonom u periodu od 6 godina uzrokovao je produbljenu sedaciju I respiratornu depresiju, prošto je ciproflaxin snažana inhibitor *CYP1A2 I CYP3A4* (Herrlin K et al, 2000). Isto tako veoma je nepovoljna kombinacija metadona I zidovudina jer može doći do zidovulidinske toksičnosti sa letargijom, anemijom i dr. Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina SSRI's fluoksavin, fluoksetin pošto dovodi do povećanja koncentracije aktivnih metabolite ovih antidepresiva zbog interakcije sa metadonom koji se odvija preko izoenzima *CYP2D6 I CY3A4*), inhibitori metabolizma metadona preko citohroma *P4503A4*, mogu dovesti do povećanja koncentracije metadona sa rizikom od tokisčnosti (Eap CB et al,1997).

Komparativan studija efikasnosti metadona uradjena je trajanju od 18 nedelja. U ovu randomiziranu studiju je uključena su 164 zavisnika od heroina po dijagnostičkim kriterijumima DSM IV Od ukupnog broja ispitanika 41 pacijent je dobijao 1 mg/dan, 41 pacijent 3 mg/dan, 41 pacijent 8 mg buprenofina. Takodje je 41 pacijent dobijao 30 mg/dan metadona. Prosečna starost ispitanika u ovom randomiziranom uzorku bila je 31.4 godine, za celu podgrupu ispitanika iznosila je 33.7 godina starosti. Subjekti su revidirani na buprenofrinu sa dozama 1,3 do 8 mg/dan i 30 mg/dan na metadonu kod pacijenata na urbanim vanbolničkim klinikama na jednočasovnim sesijama. Kompletan skor za celu grupu buprenofrina bio je 29,3% za 1 mg/dan doznu grupu, 46,3% za 3 mg i 68,3% za podgrupu sa dozom od 8 mg/dan buprenofrina. Statistička značajnost utvrđena je za grupu od 8 mg/dan u poredjenju sa podgrupom na 1 mg buprenofrina ($p=0,00041$) i za 3 mg podgrupu ($p=0,45$, druga komparacija (1 mg/dan sa 3 mg/dan) nije bila signifikantna. Metadonska podgrupa bila je signifikantnija od podgrupe koja je primala 11 mg buprenofrina ($p=0,004$), ali nije dobijena statistički značajna razlika u poredjenju sa podgrupom koja je dobijala 3 mg/dan buprenofrina($p=.18$) kao ni podgrupa sa 8 mg/dan buprenofrina. Značajnost rezultata efikasnosti buprenofrina za vanbolničke pacijente sa heroinskom zavisnošću slična je sa visokim dozama od 8 mg buprenofrina. Ova efikasnost bila je znatno bolja druge tri doze buprenofrina, i takodje je superiornija efikasnost podgrupa na 30 mg/dan metadona u poredjenju sa 1 mg/dan buprenofrina koji su imalu manju rezistentnost na tretman (Ahmadi J,2003). U drugoj sličnoj komparativnoj studiji efikasnosti metadona 25 ispitanika bilo je na buprenofrinu, 25 ispitanika na metadonu u dugotrajnoj 10-godišnjoj prospektivnoj studiji za opioidnom zavisnošću. Posle randomizacije uzorka jedna podgrupa primala je 16 mg lingvaleta buprenofrina i podgrupa na individualnom tretmanu metadonom (106 mg/dan, prosek, $X=80-160$ mg/dan metadona) ukupno 26 nedelja sa rehabilitacionim psihosocijalnim programom u tretmanu. Posle 180 dana tretmana pacijenti veoma rezistentni na metadon (85% vs., 36%, $p<0,0005$). Dnevnim tretman bio je obuhvaćen 167 vs. 114 (95% CI za razliku 53 dana (26-80), $p0,0001$). Pozitivan urinarni test na opoide bio je (20% vs. 24%, $p<0,01$) i kanabis (33% vs. 45%, $p<0,001$) bila je niža za metadonsku grupu sa takodje, niskim individualno saopštenim rizikom koomorbiditeta. Ispitanici na metadonom imali su veoma slabu tolerantnost, za razliku od podgrupe koja je primala buprenofirnsku terapiju i bila je sa mnogo većom alternativom (Kristensen Ø et al, 2005).

Slična dizajnirana studija kvaliteta života i fizičkih simptoma kod opioidnih adikta koji su pri admisiji komparirani sa oralnim morfinom, metadonom i lingvaletama buprenofrina koji su participirali

u 6-mesečnom programu. Kod 120 opoidnih zavisnika bilo je na tretmanu u komparaciji sa 120 mg-dan opoidnih zavisnika na tretmanu takodje, u trajanju od 6 meseci koji su bili zavisni od sporo resorbujućeg morfina, metadona i lingvaleta buprenofrina. Nemačka verzija («Berlin Quality of Life Profile») Lancahir profil upitnik, instrument kvaliteta životna bio je korišćen kod definisanih opoidnih urin test zavisnika. Somatski simptomi evaluirani su pomoću Opid apstinencijalne skale. Urinarni test bio je visokosignifikantan pozitivan na kokaine i druge opoide u tri substituisane grupe kod pacijenata na admisiji ($p < 0,001$ ili $= 0,004$). Obe grupe na buprenofrinu i metadonska podgrupa imala je signifikantne parametre pri admisiji sa stomahnim fizičkim tegobama ($p <$ ili $= 0,002$), mišićna napetost ($p <$ ili $= 0,027$), neodredjeni bol ($p <$ ili $= 0,001$), razdražljivost ($p <$ ili $< 0,000$), palpitacije ($p <$ ili $= 0,008$), «okulogirne» smetnje ($p <$ ili $= 0,047$) i agresivnost ($p <$ ili $= 0,009$). Pacijenti koji su bili na sporo oslobadajućim morfinom uopšteno su imali negativne skorove na ORL skali, komparativni skor sa pacijenata na prijemu ili na lingvaletama buprenofrinom ili metadonskom programu imali su relevantne QOL skorove. Podrupe na buprenofrinu i metadonu imale su signifikantno veće skor vrednosti kod opoidnih klijenata na admisiji sa psihomotornim nemirom ($p <$ ili $= 0,019$), finansije ($p <$ ili $= 0,014$), mentalno zdravlje ($p <$ ili $= 0,0109$) i svakodnevna satisfikcija ($p <$ ili $= 0,010$). Sporo resorbirajući morfin i hroničan bolni sindrom sa više istraživanja na metadonskoj apstinenciji. Kod sporo resorbirajućeg morfina kompariran je sa buprenofrenskom tretmanu na QOL skali upoređivani su: fizički simptomi. U ovoj studiji se buprenofrin pokazao efikasnijim od metadona kada su u pitanju neki napred navedeni parametri kvaliteta života (Giacomuzzi S et al, 2006)..

X PREDKLINIČKI PODACI O BEZBEDNOST LEKA

Ne postoje drugi predklinički podaci koji su važni za pacijenata osim onih koji su dati u ovom sažetku, rezimeu o metadonu.

Zaključak:

Za registraciju leka koji je u kliničkoj upotrebi duže od 45 godina mnogobrojna klinička istraživanja u velikom broju publikovana u renomiranim stručnim i naučnim časopisima i publikacijama. Kliničke studije koje su u toku, kao i ona koja su u medjuvrmenu prekinuta nisu od većeg značaja pošto se lek pokazao bezbednim i efikasnim u kvalitetnom održavanju postignute apstinencije u detoksikaciji i medikamentoznom tretmanu programa za odvikavanje o heronina i drugih opoidnih adikta. Međutim, treba istaći da u poslednje vreme je smanjen i broj drugih drugih lekova lekova, ili oni nisu registrovani u Srbiji, koji pokazuju negativni sinergizam i nepovoljnu interakciju sa metadonom u odnosu na podatke iz 90-tih godina. Ipak treba naglasiti da su neophodne dodatne, prospektivne, dvostruko slepe i kontrolisane studije posmarketinške studije sa dobrom kliničkom i farmakološkom praksom radi eventualne potvrde ovih rezultata.

XI BIBLIOGRAFSKI PODACI

Na kraju ovog izveštaja dat je spisak korišćene literature.

Zaključak:

Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti metadona objavljenih tokom poslednjih 50 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvataju širok

spektar različitih oblika bolesti zavisnosti, posebno heroinsku zavisnost, zloupotrebu drugih opioidnih supstanci, kao analgetika za teške bolove onkološkog, postoperativnog i postraumatskog porekla i kao antitusik kod jakog kašlja sa akutnim bolovima i dr. Metadon je najviše korišćen lek u tretmanu heroninske zavisnosti u odnosu na nekoliko postojećih paralela kao što su: buprenofrin, clonidin i LAMA. Stoga metadon hidrohlorid METADON ALKALOID® treba da i dalje ostane u grupi antagonist opioidnih receptora. U bibliografskim jedinicama gde se navodi više od tri autora/koautora citirana su samo prva tri autora.

XII OSTALI PODACI O LEKU

1. IZVEŠTAJ O PROCENI ADMINISTRATIVNE DOKUMENTACIJE

1.1. Procena sažetka karakteristika leka

Sažetak karakteristika leka je na odgovarajući način obuhvatio sve relevantne činjeice u vezi kvalitativnog i kvantitativnog sastava leka, kliničke efikasnosti, farmakoloških osobina, farmaceutskih specifičnosti sa dovoljno relevantnih kliničkih podataka koji obuhvataju: terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, interakcije naltrekson hidrohlorida sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, uticaj leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, neželjena dejstva i predoziranje. Ovde je, takodje, dat predlog režima izdavanja metadon-a *metadon alkaloid®*. Na korektan način dati su i farmakološki podaci o leku koji obuhvataju važnije činjeice vzane za farmakodinamske i farmakokinetičke podatke, pretkliničke podatke o bezbednosti leka. Isto tako na jasna način prezentovani su i farmaceutski podaci: lista ekscipijenasa, inkompatibilnost, rok upotrebe, posebne mere upozorenja pri čuvanju koji zapravo i nema sem da ne budu dostupna deci, priroda i sadržaj kontaktne ambalaže sa svim potrebnim podacima o nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet.

Zaključak:

Ponudjeni tekst predloga sažetka leka treba u potpunosti prihvatiti jer je veoma pregledan i sadržajan, pisan jasnim stilom.

1. 2. Procena upustva za upotrebu leka

Sadržaj upustva za upotrebu leka je u potpunosti adekvatan. Radi se o standardnom upustvu proizvođača koji se primenjuje u svim zemljama u kojima je naltrekson hidrohlorid registrovan. Upustvo je prevedeno od ovlašćenog sudskog tumača. Tekst je korektan, jasan, bez stilskih i drugih grešaka. U konačan tekst upustva potrebno je na kraju teksta navesti obavezne administrativne podatke koji se praktikuju u našoj zemlji, da se navede datum i broj rešenja o odbrenoj registraciji i režim izdavanja leka, pakovanje, naziv proizvođača.

Zaključak:

Tekst sadržaja upustva za upotrebu leka treba u potpunosti prihvatiti bez dodatnih korekcija jer je pisan jasnim i razumljivim stilom za prosečno obrazovanog pacijenta.. U postojeći tekst upustva za upotrebu leka treba navesti i obavezne podatke koji se praktikuju u našoj zemlji, tj. da se navedne datum i broj rešenja o odbrenoj registraciji, režim izdavanja leka, pakovanje i naziv proizvođača.

XIII ZAKLJUČAK

Metadon hidroklorid *METADON ALKALOID*® je specifični antagonist opioidnih receptora i spada u specifičnu grupu psihorakamkoloških lekova. Sinetizovan je još polovinom 60-tih godina prošlog veka i u kliničku upotrebu je uveden pre više od četrdeset i pet godina. Danas je registrovan u velikom broju zemalja u svetu počev od svih zemalja EU, SAD, Kanade, Japana, Australije uključujući i zemlje u našem okruženju. Ovaj lek je u međuvremenu koristilo više miliona pacijenata širom sveta. Danas oko 1,5 milion stanovnika u Evropi koristi metadon u cilju detoksikacije ili kao uvodjenje u program odvikavanja od opioidnih PAS. Jedan je od najčešće primenjivanih antagonista opioidnih receptora u tretmanu heroinomanije. Metadon hidroklorid u vidu suspenzije za oralnu primenu u dozi od 10 mg/ml. Ovaj lek detaljno je klinički ispitano. Unet u organizam metadon hidroklorid se vrlo brzo resorbira. Njegova bioraspodivnost se veoma malo smanjuje pri prvom prolasku. U jetri se metaboliše na svoj nešto manje aktivan efikasni metabolit. Metadon dobro se raspodeljuje po telesnim tkivima i tečnostima. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) naltreksona iznosi 24 do 36 sati. Uglavnom se izlučuje urinarnim putem u obliku svojih metabolita, a manji deo se izlučuje u nepromenjenom obliku oko 2%. U zanemarljivim količinama se nalaze u fecesu. Metadon spada u grupu blokatora opioidnih receptora (mi-receptori, PO3). On svoj efekat ostvaruje najvećim delom blokirajući navedeni opioidni receptor poboljšavajući održavanje uspostavljene apstinencije kod heroinomanije i drugih poremećaja zavisnosti smanjujući žudnju za psihoaktivnim supstancama i euforinergičko delovanje psihoaktivnih supstanci (PAS). Na taj način smanjujući rizik od novih recidiva, relapsa kod različitih oblika zavisnosti. Ispoljava snažno analgetičko i antitističko delovanje zbog čega se i primenjuje kod nekih specifičnih sindroma akutnog i hroničnog bola kod onkoloških, posoperativnih i posttraumatskih pacijenata.

Najveći broj kliničkih ispitivanja metadona bila su kontrolisana (duplo slepa), placebo ili aktivnim supstancijama i komparativna multicentrična ispitivanja u poredjenju sa svim drugim lekovima iz grupe antagonista opioidnih receptora, npr. buprenofrin i dr.. Rezultati su pokazali da je metadon prvenstveno lek izbora za pudupiranje uspostavljene apstinencije kod različitih oblika oblosti zavisnosti na heroin. Pored toga ima snažan analgetički i antitistički efekat, uz zanemarljive kliničke manifestacije koji proističu na delovanje drugih neurotransmiterskih sistema u CNS-u. Metadon je indikovano kod heroinske zavisnosti, nekih sindroma bola kod onkoloških, postoperativnih i posttraumatskih pacijenata, u kombinaciji sa drugim psihosocijalnim i psihoterapijskim metodama tretmana. . Zbog svega toga metadon hidroklorid je često lek prvog izbora kod lečenja heroinomanije, i nekih akutnih i jakih subakutnih bolnih sindroma. Lek se primenjuje peroralno u incijalnoj dozi od 10 do 40 mg /dan koja se može dati u jednoj pojedinačnoj dozi ili u koliko je potrebno na 4 do 8 sati može se dodati još po 10 mg.. Najveća dnevna doza je do 140 mg. Za sada nema dovoljno iskustva kod primene kod starijih osoba., a kod dece i mlađih adolesenata do 18 godine života lek treba pažljivo ordinirati u skladu sa telesnom težinom i uzrasta deteta i mladog adolescenta. Slična preporuka važi i kod tretmana apstinencijalnog sindroma novorodjenčadi čije su majke zavisnici. Doza održavanja i dužina lečenja zavisi od pojedinačnog slućaja i u proseku može da traje do 3 nedelje zavisno da li je reć o kratkotranjoj ili produženoj detoksikaciji i uključivanje pacijenata u grupu za odvikavanje.

Najčešća neželjena dejstva metadona su blagog i umerenog intenziteta i reverzibilne su prirode. To je obićno pojaćani poremećaji spavanja, anksioznosti, nerveze, bolovi u stomaku i grćevi, nauzeja i/ili povraćanje, pasivnost. Sa manjom učestalošću, incidencijom ispod 1% detokisokavnih zavisnika od opida je imalo: gubitak apetita, zatvor, gubitak težine, vrtoglavica, opse po koži. Takodje su opisani samo pojedinaćni slućajevi abnormalnosti testova funkcije jetre. Metadon hidroklorid je kontraindikovano tokom trudnoće i laktacije ili se primenjuje pod kontrolom lekara uz potrebne mere predostroćnosti, teške insuficijencije jetre i hroničnog nefritisa sa smanjenim renalnim klirensom. Metadon hidroklorid ima

veoma povoljan indeks korist/rizik pošto je veoma efikasan i siguran lek čija letalna doza (LD) u slučaju intoksikacije iznosi više od 100 dnevnih dozvoljenih doza, odnosno Letalni toksični indeks (LTI- 1 smrtni slučaj na milion presrepcija leka). Zbog snažnog terapijskog dejstva i manje neželjenih efekata od većine lekova slične terapijske efikasnosti, metadon hidrohlorid ostaje jedan od referentnih lekova iz grupe antagonista opioidnih receptora sa kojima se mogu poredjivati novi preparati. Najčešće se preporučuje trajanje tretmana do 3 nedelje. Tokom hroničnog, dugotrajnog tretmana nema smanjenja opioidnog antagonističkog delovanja naltreksona. Ovakva farmaceutska formulacija treba da zadovolji optimalnu terapijsku efikasnost i duže održavanje uspostavljene apstinencije i smanjenje rizika od novih recidiva, relapsa zavisničkog ponašanja. Zadovoljavajuće jednokratno doziranje je svakako značajno za dobru komplijansu. Solucija ispitivan je u studijama bioekvivalencije, koje su pokazale da lek pokazuje sličnu biološku raspoloživost kao i drugi zaštićeni oblici koji se upotrebljavaju širom sveta. Zbog svega navedenog treba naglasiti da za njegovu registraciju nisu potrebne nove studije bioekvivalencije i ni kliničko ispitivanje.

XIV MIŠLJENJE I PREDLOG

Celokupna stručna i administrativna dokumentacija koja je razmatrana veoma korektno, stručno i visoko profesionalno je uradjena. Kao ekspert republičke Agencije za lekove i medicinska sredstva nemam primedbi bilo koje vrste na analiziranu dokumentaciju dostavljenu od strane Agencije. Prema opisanim farmakološkim karakteristikama i rezultata velikog broja dobro dizajniranih kliničkih studija u skladu sa dobrom kliničkom i farmakološkom praksom i široke primene u velikom broju zemalja u svetu uključujući sve zemlje sa veoma strogom legislativom za registraciju i uvođenje leka u kliničku praksu, mišljenja smo da **metadon alkaloid®** (*metadon hidrohlorid*) obogaćuje materiju mediku u našoj zemlji i predstavlja korisnu dopunu postojećoj paleti lekova za tretman različitih vrsta bolesti zavisnosti.

Farmakološke karakteristike, posebno mestu u spektru palete lekova koji, podupiru i poboljšavaju kvalitet apstinencije i značajno smanjuju žudnju sa psihoaktivnim supstancama, klinička efikasnost i bezbednost leka dokazana brojnim adekvatnim studijama u velikom broju zemalja tokom proteklih nekoliko decenija koliko je metadon hidrohlorid u upotrebi, i brojne prednosti sa farmakoeconomskog aspekta i to ne samo povoljan indeks korist/rizik, već i prihvatljiva cena leka, čine veoma visoku stručnu ocenu za pozitivan predlog da se u potpunosti prihvati priložena dokumentacija Agenciji za lekove i da se odobri registracija **metadon alkaloid-a®** u obliku solucije za peroralnu primenu u dozi od 10 mg/1ml rastvora (30) kapi i da se stavi u promet u našoj zemlji.

*Imajući u vidu sve napred navedeno sa posebnim zadovoljstvom predlažem da se prihvati celokupna podneta klinička i administrativna dokumentacija (SPC i PIL) za lek metadon hidrohlorid **METADON ALKALOID®**, solucija za peroralnu primenu 10 mg/1ml u staklenoj bočici sa 10 ml, 100 ml i 1000 ml, Proizvodjača Alkaloid AD Skoplje, Bul Aleksandra Makedonskog 12, 1000 Skoplje, podnosilac zahteva Predstavništvo Alkaloid d.o.o. 11070 Novi Beograd, Palmira Toljatija 5/l, koga zastupa direktor predstavništva Marija Vukadinović, dipl. farm. da se lek registruje i izda dozvola od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije za njegovu primenu u našoj zemlji.*

Beograd, 15. IX 2006.god.

Prof dr Marko Munjiza,

Ekspert za procenu kliničke
dokumentacije Agencije za
lekove i medicinska sredstva Srbije

XV BIBLIOGRAFSKI PODACI

(Spisak korišćene literature)

Ahmadi J: Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients, *J Sub Abuse Treat*, 24 (3):217-220, 2003.,

Alkaloid: Proposed text for insert leaflet, Alkaloid DA, Skoplje, 1-8, 2007

Alkaloid: Summary of product characteristics, Alkaloid AD, Skoplje, 1-10.2006.,

Alkaloid: Dokumentacija za dobijanje dozvole za stavljanje u promet leka: Metadon alkaloid®, Part IV- Clinical documentation, Alkaloid, Skopje, Novembar 2006.,

American Psychiatric Association: *Diagnosis and Statistical Manual of mental Disorders*, 4th Edition, Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.,

Ball JC, Ross A: *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment*, New York, Springer-Verlag, 1991.,

Bell J & Mutch C: Treatment retention in adolescent patients treated with methadone or buprenorphine for opioid dependence: a file review, *Drug Alcohol Rev* 25 (2):167-171., 2006.,

Berstein GA, Hough JR, Mitchell JE et al: Effects of narcotic antagonist on self-injurious behavior, a simple case study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987,26:886-889.,

Bertschy G: Methadone maintenance treatment: an update, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245:114-124, 1995.,

Bickel WE, Stitzer MI, Bigelow GE et al: A clinical trial of buprenorphine comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts, *Clin Pharmacol Ther* 43:72-78, 1988.,

Brown HL et al: Methadone maintenance in pregnancy, A reappraisal *Am J Obstet Gynecol* 179:459-463, 1998.,
Cami J, Farre M: Drug addiction, *N Engl J Med*, 349:379, 2002.,

Caplehorn JRM et al: Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved, Sydney, Australija, 1999.,

Caplehorn JRM et al: Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment, *Med J Aust*, 154:195-199, 1991.,

Carnwath T et al: Dose equivalents in opioid substitution treatment, *International Journal of Drug Policy*, 13:435-438, 2002.,

Cerić I: Apstinencijalni sindromi izazvani psihoaktivnim supstancama F10 (Apstinencijalni sindromi kod opijata i opoida), u:

Lokar J(ur): *Klinička psihofarmakologija*, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1989,180-186.,

Cobb MN et al: The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone, *Clin Pharmacol Ther*, 63:655-652, 1998.,

Cornich JW, McNicholes LF and O'Brien CP: Treatment of substance-Related Disorders, In: Schanberg FA et al, *Textbook of Psychopharmacology*, The American Psychiatric Press, Washington DC 851-867, 1998.,

Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR: Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent, *Br J Pharmacol* 60:537-545, 1977.,

Čadlovski G et al: Therapeutic efficacy and tolerance of metadon (Alkaloid) in comparison with Heptanon (Pliva) in maintenance therapy of opiate addiction in maintenance therapy, Interim report Alkaloid.,

Dackis CA, O'Brein CP: Cocaine dependence : a disease of the brain's reward centers, *J Sub st Abuse Treat* ,2001, 21:111.,

Dole VP, Nyswander M: A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride, *JAMA* 193:646-650, 1965.,

Drummer OH et al: Deaths of heroin addicts starting on a methadone maintenance programme, *Lancet* 335:108, 1990.,

Dyer KR et al: Steady-state pharmacokinetics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationship, *Clin Pharmacol Ther*, 65:685-694, 1999.,

Eap CB et al: Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone, *J Clin Psychopharmacol* , 17:113-117, 1997.,

Efemerova M: Export report on the clinical documentation (Metadon alkaloid®- 10 mg/ml oral solution), Alkaloid Skopje, 1-26, 2006.,

Eissenberg T, Bigelow GE, Strain EC et al: Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment opioid dependence: a randomized clinical trial, *JAMA*, 1997,277:1945.,

EMCDDA: Reviewing current practice in drug substitution treatment in the European Union, Luxembourg: Office for Official Publications of the EC, 2000.,

FDA, Division of neuropharmacology. Supplementary suggestions for preparing an integrated summary of information in an original submission and for organizing information in periodic safety updates, 1987.,

Felder C et al: Oral and intravenous methadone use: some clinical and pharmacokinetics aspects, *Drug and Alcohol Dependence*, 55:137-143, 1999.,

Fischer G et al: Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts, *Addiction*, 94:231-239, 1999.,

Finkle BS, Jennison TA, Chinn DM et al: Plasma and urine disposition of 1- α -acetylmethadone and its principal metabolites in man *J Anal Toxicol* 6:100-105, 1982.,

Finnegan LP: treatment issues for opioid-dependent women during the perinatal period *J Psychoactive Drugs* 23:191-201, 1991.,

Finnegan LP, Kendall SR: Maternal and neonatal effects of alcohol and drugs, in *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. Ed by Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB et al: Baltimore, MD, Williams & Wilkins, pp. 628-656, 1992.,

Foster DJR et al: Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4, *Br J Clin Pharmacol*. 47:403-412, 1999.,

Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM et al: Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction, II: physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal *Clin Pharmacol Ther* 47:525-534, 1990.,

Gerstein DR: The effectiveness of drug treatment, in *Addictive State*, Vol 70 Edited by O'Brien CP, Jaffe JH, New York, Raven, 253-282, 1992.,

Giacomuzzi S et al: Opioid addicts vs. Slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants, *Subst Use Misuse*, 41 (2):223-244, 2006.,

Gold MS, Pottach AC, Sweeney DR et al: Opiate withdrawal using clonidine, *JAMA* 243-346, 1980.,

Gold MS, Redmond DE, Kleber HD: Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms *Lancet* 2: 599-602, 1978.,

Gourevitch MN et al: The oral formulations of methadone. A clinical and pharmacodynamic comparison, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 17:237-241, 1999.,

Govin LR, Farrell M, Ali RL et al: α_2 -adrenergic antagonist in opioid withdrawal addiction, 2002, 97:49.,

Grassi MC, Bencetti ML, Caricati AM, Nenci P: Predictive factors of persisting illicit use in hospitalized heroin addicts, *Pharmacological Research*, 46:539-544, 2002.,

Greingl H et al: *Acta Psych Scand*, 103: 234-236., 2001.,

Hartel D, Schoenbaum EE, Selwyn PA: Temporal patterns of cocaine use and AIDS in intravenous drug users in methadone maintenance, in Fifth International Conference on AIDS, Montreal, Canada, Abstract, 1989.,

Hartel D, Selwyn PA, Schoenbaum EE: Methadone maintenance and reduced risk of AIDS and AIDS-specific mortality in intravenous drug users, in Fourth International Conference on AIDS, Stockholm, Sweden, Abstract 8526, 1988.,

Herrlin K et al: Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reaction, *The Lancet* 356:2069-2070, 2000.,

Howells C et al: Prison based detoxification for opioid dependence: a randomized double blind controlled trial of lofexidine and methadone, drug and alcohol dependence, 67:169-176, 2002.,

Inturrisi CE et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain, *Clin Pharmacol Ther* 41:392-401, 1987.,

Ivanović Lj (ur): *Registar lekova (Heptanon)*, Centar za informacije o lekovima Apotekarska ustanova, Beograd, 516, 2004

Jaffe JH, Senay EC, Schuster CR, et al: Methadyl acetate vs. Methadone: a double-blind study in heroin users, *JAMA* 222:437-442, 1972.,

Jaffe JH, Kranzler M: Smoking as an addictive disorder, *NIDA Res Monogr* 23:4-23, 1979.,

Jaffe JH, Schuster CR, Smith BB et al: Comparison of acetylmethadol and methadone in the treatment of long-term heroin users, *JAMA* 221:1834-1836, 1970.,

Jakovljević M i Paunović V: Neurobiološke osone psihofarmakologije, u: Lokar J (ur): *Klinička psihofarmakoterapija*, Medicinska knjiga Beograd-Zabreg, 1990, 11-58.,

Jakovljević V i Sabo A (ur i počasni urednik Stanulović M.): *Lekovi u prometu 2005 (Priručnik o lekovima i njihovoj primeni-Heptanon, ATC klasifikacija)*, Otrtomedics, Novi Sad-Beograd-Kosovska Mitrovica-Podgorica, str. 581, 2005,

Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al: *Principles and Practice of Psychopharmacology*, Williams and Wilkins, Baltimore, 227-232, 528, 1993.,

Johnson RE et al: A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid pain, *Clin Pharmacol dependence*, *New J Med*, 343:1290-1297, 2000.,

Johnson RE, Cone EJ, Henningfield JE et al: Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction, I: physiologic and behavioral effects during a rapid dose induction *Clin Pharmacol Ther* 46: 335-343, 1989.,

Johanson RE, Jaffe JH, Fudala PJ: A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence, *JAMA*, 267:2750-2755, 1992.,

Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine, *Arc Gen Psychiatry*, 35:501-516, 1978.,

Kažić T. *Gotovi lekovi*, Integra, Beograd, 2005.,

- Kob GF, Nestler EJ: The neurobiology of drug addiction, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997, 9:482.,
- Kosten TR, Morgan CM, Falcione J et al: Pharmacotherapy for cocaine-abusing methadone-maintained patients using amantadine or desipramine, *Arc Gen Psychiatry* 49:894-898, 1992.,
- Kosten TR, Kleber HD: Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study, *Life Sci*, 42:635-541, 1988.,
- Kreek MJ et al: Methadone use in patients with chronic renal disease, *Drug Alcohol Depend*, 5:197-205, 1980.,
- Kristensen Ø et al: Buprenorphine and methadone to opiate addicts: a randomized trial, *Tidsskr Nor Leageforen*, 125 (2):148-151, 2005.,
- Landabaso MA; FrenandezDeCorres B, Sancz J et al: Opioid addicts in antagonist program A follow-up study (1990-1993), *Aadicciones*, 1996, 8(1):67-74.,
- Langer SZ: Presynaptic regulation of monoaminergic neurons, in: Meltzer HY (ed), *Psychopharmacology, The Third Generation Of Progress*, Raven Press, New York, 151-157, 1987.,
- Ling W et al: Clinical efficacy of buprenorphine; comparison to methadone and placebo, *Drug and Alcohol Dependence*, 70:S49-S57, 2003.,
- Ling W, Charuvastra C, Kiam SC et al: Methadyl acetate and methadone as maintenance treatment for heroin addicts *Arch Gen Psychiatry* 33:709-720, 1976.,
- Lokar J (ur): Klinička psihofarmakoterapija (..Naltrekson), *Medicinska knjiga Beograd-Zagreb*, 1990, 46, 183, 294 i 295.,
- Maddux JF, Desmond DP: Methadone maintenance and recovery from opioid dependence, *Am J Drug Alcohol Abuse* 18:63-74, 1992.,
- McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS et al: Service on substance abuse treatment, 26):1953-1959, 1993.,
- Metzger DS, Woody GE, McLellan AT et al: Human immunodeficiency virus seroconversion among in- end out outtreatment intravenous drug users: an 18-month prospective follow-up, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 6:1049-1056, 1993.,
- Milovanović D, Milovanović S i sar.: Klinička psihofarmakoterapija, V dopunjeno i preradjeno izdanje, "Barex", Beograd, 120-121, 2005.,
- Mintzer M et al: Cognitive impairment in methadone maintenance patients, *Drug and Alcohol Dependence*, 67:41-51, 2002.,
- Munjiza M: Naltrexon hidroklorid REVIA®, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 1-42, 2006.,
- Nilsson MJ et al: Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man, *Eur J Clin Pharmacol*, 22:337-342, 1982.,
- Nilsson MJ et al: Pharmacokinetics of methadone in methadone maintenance treatment: characterization of therapeutic failures, *Eur J Clin Pharmacol*, 25:497-501, 1983.,
- Novick DM et al: Methadone disposition in patients with chronic liver disease, *Clin Pharmacol Ther*, 30:353-362, 1981.,
- Paunović VR i Babinski T: Kateholamini, u: Paunović VR i Babinski T: *Biološka psihijatrija I, Molekularna osnova mentalnih procesa*, Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, 159-195., 1995.,
- Pond SM et al: Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women, *J Pharmacol Exp Ther* 233:1-6, 1985.,

- Prescormn S, Flockhaert D: Guide to psychotropic drugs interactions, Primary Psychiatry, Vol.11,2:39-60, 2004.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM i Moore PK: Farmakologija, peto izdanje,prvo sprsko izdanje,Delta status i Nauka Beograd, 2005.,
- Reynolds James EF (Ed): Martindale the Extra Parmacopoeia, Thirty-first Edition, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996,p. 988.,
- Ripamonti C et al: An update on the clinical use of methadone for cancer pain, Pain 70:109-115, 1997.,
- Rosenbaum FJ, Arana WG, Hyman ES, Lobbate AL and Fava M (Eds): Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Fifth Edition, Lippincott Williams &Wilkins, Phliladelphia-Baltimore, 2005,215-216 223-225,
- Sample D, Smyth R, Burns J et al: Oxford Handbook of Psychiatry, Oxford University Press, Oxford, 554-555, 2005.,
- San L, Cami J, Feri JM et al: Efficicay od clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin aadicts: a controlled clinical trial, british Journal of Addictions 85:141-147, 1990.,
- Sažetak karakteristika leka METADON ALKALOID® , Alkaloid, Skoplje, 3-14, 2007.,
- Schatzberg AF, Cole JO and Debatista C: Manual of Clinical Psychopharmacology (Treatment of Substance Related Dosrders), 4th ed, American Psychiatric Press,(APA), Washington DC, 89, 2003.,
- Schatzberg FA, Nemeroff BC (Eds): Tekstbook of Psychopharmacotherapy (Treatment of Substance Related Dosrders), Second Edition, The American Psychiatric Press, Washington DC-London, pp.856-867, 1998.,
- Seoane A, Carrasco G, Cabre L et al: Efficeacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in hereoin addicts previously treated without success, British Journal of Psychiatry,1997, 56 (Oct): 340-345.,
- Sideroff SI, Charuvastira Jarvik ME: Craving in heroin addicts maintained on the opiste antagonist, naltrexone, Am J of Drug and Alcohol Abuse,1978,5:415-423.,
- Sloberg U, Burhart G end Nilson M: An overview of opiate substitution treatment in the European Union and Norway International Journal of Drug Policy 13:477-484, 2002.,
- Stine SM, Kosten TR: Use of drug combination in treatment of opioid withdrawal J Clin Psycholpharmacol 12:203-209, 1992.,
- Strain EC et al: Moderate-verus high-dose methadone in the treatment pf opioid dependence: a randomized trial, JAMA, 281:1000-1005, 1999.,
- Tarumi Y et al: Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction, J Pain Symptom Manage, 23:148-153, 2002.,
- Tong TG et al: Phenytoin-induced methadone withdrawal, Ann Intern Med, 94:349-351, 1981.,
- U.S. Department of Health and Human Services: The heralth benefits of smoking cessation: report of the Surgeon General, Washington DC, U.S. Government priting Office,1990.,
- Van Ree JM et al: Opioides, reward and addiction:an encounter of biology, psychology, and medicine, Pharmacol Rev, 51:341-396, 1999.,
- Varagić M V i Milošević P M: Farmakologija (Metadon), XIX, preradjeno i dopunjeno izdanje, Elit-Medica, 203- i 212-211,2004.,
- Ward J, Mattick R and Hall W:Maintenance treatment and other opioid replacement therapies, Harwood Academic Press, 1997.,

Weinstein SP et al: Long-term methadone maintenance treatment: Some clinical examples, Journal of Substance Abuse Treatment, 10 (3):277-281, 1993.,

Willemsen-Swinkels et al.: Arch Gen Psychiatry, 1995,52:766-773.,

Wolff KC et al: Steady-state pharmacokinetics of metadone in opioid addicts, Eur J Clin Pharmacol, 44:189-194, 1993.,

Young JG et al: Persavie development Disorders, In: Kaplan HI, Sadock BJ (Eds): Comprehensive teekstbook of Psychiatry, 5th Edition, Vol.2., Baltimore, Williams & Wilkins,1989, 1788-1800.,211,

Zaključak:

Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti metadon hidrohlorida objavljenih tokom poslednjih 50 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka ne samo za detoksikaciju i uključivanje pacijenata u grupe odvikavanja zavisnika od heroina, zatim kao analgetik i antitusik. Mišljenja sm da metadon hidrohlorid METADON ALKALOID® treba bude uključen grupu antagonista opioidnih receptora. Iz kliničke prakse i navedene bibliografije jasno se vidi da je metadon najviše korišten lek u tretmanu heroinske zavisnosti u odnosu na nekoliko postojećih paralela kao što su buprenofren, clonidin i LAMA. U bibliografskim jedinicama gde se navodi više od tri autora/koautora citirana su samo prva tri autora.

XVI OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI AUTORA IZVEŠTAJA

Dr Marko Munjiza rođen je 22. aprila 1943 godine u Ljubitovici-Trogir, Hrvatska

Adresak na radnom mestu:

*Prof dr Marko Munjiza,
Dnevna bolnica za psihoze
Instituta za mentalno zdravlje
Palmotičeva 37, 11000 Beograd
Tel. + 381 1133-07-571*

Kućna adresa:

*Dr Marko Munjiza,
Ul. Visokog Stevana 18/III/st.13
11 000 Beograd
Telefon: + 381 11 2-180-363
Mob. + 381 11 (0) 64 2702948
e-mail: marko.munjiza@sbb.co.yu*

o Studije i usavršavanje:

1. Medicinski fakultet u Novom Sadu šk. 1964/65. god. do 1965/66. školske godine,
2. Medicinski fakultet u Beogradu 1966/67 do 1968/69. školske godine,
3. Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 23. februara 1970. godine, sa prosečnom ocenom 9,12 (stipendista univerziteta tokom redovnih studija),
4. Posdiplomske studije (magistratura) o primeni epidemiološkog metoda i matematičkih modela u psihijatriji (magistrirao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1974. godine),
5. Specijalizacija iz neuropsihijatrije 1973-1976. (specijalistički ispit položio sa odličnim uspehom juna 1976 godine),
6. Doktorska disertacija iz socijalne psihijatrije, juli 1980. godine odbranjena na Medicinskom fakultetu u Beogradu,
7. Subspecijalizacija iz kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1989-1991 godine,

8. Stručno usavršavanje na psihijat. klinikama u Zagrebu, Ljubljani, Sarajevu, dva puta na Institutu za psihijatriju Univerziteta u Londonu i Little-Mor Hospital u Oxford-u.
- **Profesionalna delatnost i članstvo u stručnim i naučnim udruženjima:**
1. Evropsko udruženje psihijatara u Strazburu, 1990-
 2. Evropski kolegijum iz neurofarmakologije Utreht. 1992.-
 3. Medjunarodno udruženje za neuro-imaging tehnike u psihijatriji, Visburg, 1991- 2001.,
 4. Medjunarodno udruženje za primenu cost-benefit analize u psihijatriji, Milano 1990.-1996.,
 5. Medjunarodno udruženje za prvu psihotičnu epizodu, Sidnej 1996 -
 6. Član više sekcija Srpskog lekarskog društva SLD(za prevenciju suicida, psihijatrijska sekcija i dr.)
 7. Naučno-istraživačko odeljenje Zavoda za mentalno zdravlje u Beogradu 1971-1973. god.
 8. Odeljenje za alkoholizam ZMZ 1971-1974. god. ,
 9. Odsek za psihoze Dnevne bolnice Instituta za mentalno zdravlje 1976-
 10. Rukovodilac Centra za psihofarmakologiju sa laboratorijom i apotekom IZMZ 1989-1992 god. ,
 11. Odsek za depresije Dnevne bolnice IZMZ 1991-1993. god. ,
 12. Koodrinator Bloka za psihoterapiju i socioterapiju Instituta za mentalno zdravlje i član Užeg stručnog kolegijuma IZMZ 2004- 2005.,
 13. Asistent na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1980-1987. god. ,
 14. Docent na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1987-1992. god. ,
 15. Vanredni profesor iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1992-1997. god. ,
 16. Redovni profesor iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 1997. godine ,
 17. Stručni konsultant u Zavodu za umerenu mentalnu retardaciju u Sremčici kod Beograda 1985-1990.,
 18. Stručni konsultant u Dispanzeru za mentalno zdravlje Doma zdravlja Palilula 1988-1991,
 19. Konsultant (oblast psihopatologije u neurologiji) u bolnici 'Sveti Sava' u Beogradu 1998-2000. god. ,
 20. Konsultat u Centru za mentalno zdravlje u Brčkom, Distrikt Brčko, Bi H 2001-2002,
 21. Konsultant u Dnvevnoj bolnici Psihijatrijske bolnice u Kovinu 2005-
 22. Ekspert za psihofarmakologiju i socijalnu psihijatriju Saveznog ministarstva za nauku, razvoj i tehnologiju SRJ 1998-2000. godine.,
 23. Član Savezne komisije za registraciju lekova Saveznog ministarstva za zdravlje 1995-1998. godine.
 24. Ekspert Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije od 2005-
 25. Redovni profesor nege: 1) Psihijatrijskih pacijenata, 2) Gerijatrijskih pacijenata i 3, Psihopatologije za zdravstvene radnike i saradnike na Panevropskom AperioN Univerziteta u Banja Luci, RS/BiH od 2007-

○ **Publikacije, stručni radovi i pedagoška aktivnost:**

1. Sedam knjiga: Štampana doktorska disertacija u monografiju: a) Munjiza M: "**Afektivne psihoze u urbanoj sredini**" sa dva dopunjena i izmenjena izdanja i dve inostrane recenzije(Prof. dr Michael Sheperd Univerziteta u Londonu i Prof. dr Norman Sartorius Odeljenje za mentalno zdravlje Svtske zdravstvene organizacije u Ženevi); Ostale publikacije: b) Munjiza M: «**Akutne i hronične psihoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti**», Elit.Medika, Beograd, 2005, c) Munjiza M: «**Delirijum i akutno konfuzno stanje u psihijatriji, neurologiji i somatskoj medicini**», Elit.Medika, Beograd, 2005, d) Munjiza M i sar: «**Prvi intervju u kliničkoj praksi**», ElitMedica, Beograd, 2007 i e) Munjiza M.: «**Psihijatrija na pragu 21. veka**», Panevropski Aperion Univerzitet Banja Luka, RS/Bi H, f) «**Psihopatologija za zdravstvene radnike i saradnike**», Panevropski Aperion Univerzitet, Banja Luka, RS/BiH
2. Više poglavlja u stručnim knjigama i publikacijama: 1. Munjiza M: »**Primena epidemiološkog metoda u proučavanju hroničnih nezaraznih bolesti**», u: Mujović V i sar. Kardiologija, Medicinski fakultet, Beograd, 1992,1-21; 2. Munjiza M.: »**Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja i poremećaja ponašanja**», u: Munjiza M (ur): «**Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja**», Psihijatrija danas (suppl.),1993, 42-123; 3. Munjiza M, «**Socijalna patologija i klinička psihijatrija**», u: Kaličanin P (ur): Psihijatrija-Etiopatogeneza, Medicinski fakultet, Beograd, 2001, 41-83; 4. Munjiza M:«**Psihosocijalne posledice psihijatrijskih poremećaja**»,u: Kaličanin P (ur): Psihijatrija-Etiopatogeneza, Medicinski fakultet, Beograd, 2001, 121-146.; 5. Munjiza M. «**Socijalno-patološke pojave i klinička psihijatrija**», u: Morić-Petrović S (ur):Psihijatrija, Medicinska knjiga,Beograd-Zagreb, 1988,54-63, 6. Munjiza M: «**Socijalni pristup psihijatriji**», «**Socioterapija**», «**Epidemiološki metod u psihijatriji**» i «**Organizacija psihijatrijske službe**», u: Jašović-Gašić M i Lečić-Toševski D: Psihijatrija, Medicinski fakultet Beograd, 2007..
3. 40. Publikovanih radova u domaćim i međunarodnim referentnim časopisima,
 - a. Urednik i/ili recezent više stručnih monografija,
 - b. Više od 100 radova, članaka, rasprava i predavanja po pozivu na domaćim i inostranim simpozijumima i kongresima,
 - c. Saradnik ili istraživač u više naučno-istaživačkih i stručnih projekata.
 - d. Autor većeg broja kliničko-ekspertskih mišljenja iz oblasti neuropsihofarmakologije za Savezni komitet za zdravlje SRJ za registraciju, obnovu registracije i/ili dopune indikacija za lekove i/ili ekspertskog mišljenja za procenu medicinske i administrativne dokumentacije za Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije: 1. *diazepan Diazepam®*, Remevita, Zrenjanin; 2. *paroxetin Seroxat®*, GlaxoSmithKline; 3. *quepeptin Seroquel®*, Astra-Zeneca; 4. *venlafaxin EfectinCR®*, Wyeth Lederl Pharma Beč; 5. *pentovit Pentovit®*, Verofarm, Voronjež Ruska Federacija i Veko Beograd; 6. *gamibetal Gamibetal®*, Veko Beograd; 7. *neurontinl®*, Pfizer, 8. *Vegabatin Ysafarm*, Beograd 9. *naltrekson hidrohlorid-a Revia®*, TOREX CHIESI PHARMA Beč, 10. *mianserin Tolvon®* Organon, Holandija; 11. *ekstrakt korena Valerijane Cefasan®* CEFAK KG Nemačka, 12. *ekstrakt ginko biloba Biobil®* KRKA, Slovenija, 13. *Persen®* i *Persen retard®*, Sandoz, Ljubljana, Predstavništvo Beograd.
 - e. Mentor 25 kandidata za magisterijum, 5 za doktorsku disertaciju, 5 za naučna zvanja i 5 za zvanje primarijusa, više puta član Komisije za ocenu završenih

magistarskih i doktorskih teza na Medicinskom fakultetu u Beogradu i Kragujevcu. i Centru za multidisciplinarnu studiju Univerziteta u Beogradu; 200 specijalističkih ispita iz neuropsihijatrije, psihijatrije i medicinske psihologije kao član, zamenik Predsednika i Predsednik Komisije za polaganje specijalističkih ispita na Medicinskom fakultetu u Beogradu i Banja Luci, 1350 studenskih ispita iz neuropsihijatrije/psihijatrije.,

- f. Rukovodilac većeg broja simpozijuma na domaćim i inostranim kongresima.
- g. Član redakcionog odbora časopisa "Psihijatrija danas",
- h. Rukovodilac magisterijuma iz socijalne psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1992 - 2005 godine,
- i. Šef katedre za posdiplomske studije iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 2000-2004 god. ,
- j. Član veća za naučno-istraživački rad IZMZ, Veća za posdiplomske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu (1974-1976, 2000-2004) i Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta.

Beograd, 14. Septembra 2007. godine

Prof dr Marko Munjiza.s.r