

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lefisyo 5 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține clorhidrat de levometadonă 5 mg (care corespunde la levometadonă 4,47 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

Conține benzoat de sodiu (E 211) 0,3 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lefisyo este utilizat:

- ca parte a unui program terapeutic de substituție pentru dependența de opiacee/opioide la adulți, care include asistență medicală, socială și psihologică.
- ca substitut complementar, de exemplu în caz de spitalizare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul de substituție cu levometadonă trebuie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul dependenței de opiacee/opioide, de preferință în centre specializate în tratamentul acestei forme de dependență.

Levometadona este de aproximativ două ori mai eficace comparativ cu metadona racemat. Există evidențe cu privire la faptul că metabolizarea levometadonei este crescută atunci când se administrează metadona racemat, prin urmare acest raport se poate modifica. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se stabilește doza.

Doza este bazată pe apariția simptomelor de sevraj și trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de situația individuală și de senzațiile subiective. În general, după stabilirea dozei, obiectivul constă în identificarea unei doze de întreținere minime posibile.

Pentru evitarea supradozajului, se administrează clorhidrat de levometadonă 15 - 20 mg (echivalent cu 3 - 4 ml soluție) din doza inițială, în dimineața primei zile. În funcție de efectul subiectiv și obiectiv, se administrează cantitatea de clorhidrat de levometadonă suplimentară necesară de 10 - 25 mg (2 - 5 ml

soluție) în seara primei zile. La pacienții cu niveluri prag de toleranță scăzute sau nesigure (de exemplu, după eliberarea din închisoare), doza inițială de clorhidrat de levometadonă nu trebuie să depășească 15 mg (3 ml soluție).

După un interval cuprins între 1 și 6 zile, doza zilnică se administrează dimineața, în priză unică. Trecerea la administrarea unei doze unice dimineața se efectuează de obicei în trepte a câte 5 mg de clorhidrat de levometadonă (1 ml soluție).

În cazul în care eficacitatea este insuficientă (aparitia simptomelor de sevraj), medicul poate crește doza zilnică de clorhidrat de levometadonă cu 5 până la 10 mg (1 până la 2 ml soluție).

Doza de întreținere este atinsă, în mod normal, după 1 - 6 zile. Doza de clorhidrat de levometadonă poate fi de cel mult 60 mg, dar poate fi chiar considerabil mai mare în cazuri individuale. Dozele de clorhidrat de levometadonă care depășesc 50 - 60 mg trebuie utilizate numai în cazuri individuale justificate și numai dacă se poate exclude consumul concomitent.

Notă

Interacțiunile și/sau inducția enzimatică determinate de alte medicamente (vezi pct. 4.5) pot determina creșterea cantității zilnice necesare de levometadonă. Prin urmare, chiar și la pacienții cu doză stabilă, trebuie avute în vedere simptomele de sevraj posibile, iar doza trebuie ajustată, dacă este necesar.

Durata utilizării

În cadrul conceptului general terapeutic, durata tratamentului este conformă progresului terapiei de substituție, scopului terapeutic concordat și necesităților individuale ale pacienților.

Durata tratamentului poate fi variabilă, de la tratament de scurtă durată (de exemplu tratament de substituție la pacienții cu dependență de droguri în timpul terapiei în condiții de spitalizare) la tratament de lungă durată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Se recomandă reducerea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică

Se recomandă reducerea dozei la pacienții cu boală renală sau hepatopatie cronică severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind tratamentul la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare nu se recomandă Lefisyo la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Lefisyo se administrează pe cale orală.

În general se administrează cu apă potabilă sau suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau sirop de zmeură).

Doza poate fi dată pacientului pentru administrare imediată sau ca medicament de administrat la domiciliu și trebuie luată în conformitate cu instrucțiunile medicului.

Pacientul primește doza necesară pentru administrare imediată de la propriul medic sau de la persoana autorizată de medic. Cantitatea necesară este măsurată exclusiv de către medic sau de către persoana autorizată de medic și niciodată de către pacient.

Medicul trebuie să informeze pacientul cu privire la faptul că singura cale de administrare autorizată și sigură pentru acest medicament este administrarea orală. În plus, medicul trebuie să sublinieze consecințele potențiale ale utilizării greșite a medicamentului.

Administrarea la domiciliu trebuie prescrisă de către medic.

Prescripția la domiciliu nu trebuie efectuată dacă examinările și chestionarele efectuate de către medic au evidențiat faptul că pacientul:

- consumă substanțe care, dacă sunt utilizate concomitent cu substanța de substituție, sunt periculoase pentru pacient.
- nu a ajuns încă la o doză stabilă, având în vedere dezvoltarea toleranței.
- folosește substanțe de abuz.

Eliberarea medicamentului trebuie să aibă loc la o farmacie. Atunci când consideră necesar, medicul prescriptor poate să prescrie medicamentul cu o vâscozitate crescută, caz în care acesta trebuie preparat de către farmacie.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tratament cu inhibitori ai MAO sau în decurs de două săptămâni după întreruperea administrării acestora.

Antagoniștii narcotici sau alți agoniști/antagoniști (de exemplu pentazocina și buprenorfina) nu trebuie administrați în timpul tratamentului cu Lefisyo, cu excepția tratamentului pentru supradozaj.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Levometađona poate fi administrată la pacienții cu dependență de opiacee/opioide numai de către medici autorizați în efectuarea tratamentului de substituție, deoarece dozele standard utilizate în tratamentul de substituție pot provoca intoxicație severă sau chiar pot fi letale la pacienții fără toleranță la opiacee.

Indicația strictă și monitorizarea medicală specială sunt necesare în caz de:

- sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6)
- alterare a stării de conștiență
- administrare concomitentă a altor medicamente și substanțe cu efect deprimant asupra SNC sau aparatului respirator
- afecțiuni în care trebuie evitată deprimarea centrilor respiratori
- presiune intracraniană crescută
- hipotensiune arterială în condiții de hipovolemie
- hipertrofie de prostată, cu reziduu vezical
- pancreatită
- tulburări ale căilor biliare
- tulburări intestinale obstructive și inflamatorii
- feocromocitom
- hipotiroidism
- insuficiență moderată până la severă a centrului respirator și funcției respiratorii
- bradicardie
- tratament cu antiaritmice de clasă I și III

Plămânii și respirația

Lefisyo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu:

- Astm bronșic
- Boală pulmonară obstructivă cronică
- Cord pulmonar
- Rezervă respiratorie foarte limitată
- Insuficiență a funcției respiratorii pre-existentă
- Hipoxie sau hipercapnie

Chiar și la doze narcotice terapeutice standard, acești pacienți pot manifesta o scădere a activității respiratorii, cu creșterea concomitentă a rezistenței căilor respiratorii, ceea ce poate duce la apnee. La pacienții predispuși la astfel de fenomene atopice, pot apărea exacerbări ale astmului bronșic

preexistent, erupțiilor cutanate tranzitorii și anomaliilor hemoleucogramei (eozinofilie).

Presiune intracraniană

Efectul deprimant respirator al narcoticelor și capacitatea acestora de a provoca presiune crescută la nivelul lichidului cefalorahidian pot fi amplificate în mod semnificativ în caz de hipertensiune intracraniană pre-existentă. Având în vedere profilul de siguranță al eficacității levometadonei ca și μ -agonist, aceasta trebuie utilizată cu extremă precauție și numai dacă administrarea este considerată esențială pentru tratamentul acestor pacienți.

Riscul administrării concomitente a Lefisyo împreună cu medicamente cum sunt benzodiazepinele sau substanțele active înrudite

Administrarea concomitentă a Lefisyo și a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau substanțele active înrudite poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Ca urmare a acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie efectuată doar la pacienții pentru care opțiunile terapeutice alternative nu sunt posibile.

Dacă este luată decizia de a prescrie Lefisyo concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată doza eficientă minimă, iar durata tratamentului trebuie redusă la minimum.

Pacienții trebuie strict monitorizați în vederea apariției semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. Din acest punct de vedere, se recomandă insistent ca pacienții și persoanele care îi asistă să fie informați cu privire la necesitatea de a acorda atenție acestor simptome (vezi pct. 4.5).

Riscuri privind consumul concomitent de alcool etilic

Administrarea concomitentă a opioidelor, inclusiv levometadonă și alcool etilic poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Trebuie evitat consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu levometadonă (vezi pct 4.5.).

Consumul concomitent

Abuzul de droguri și medicamente în timpul tratamentului de substituție poate duce la tulburări cu risc vital și trebuie absolut evitat.

Trebuie efectuate teste urinare periodice, pentru a detecta orice consum concomitent al altor droguri ilegale.

Pacienți cu risc crescut

Tratamentul trebuie efectuat cu extremă precauție în cazul

- pacienților foarte vulnerabili:
Încercările de sinucidere cu opiacee, în special în asociere cu medicamente antidepresive, alcool etilic și alte medicamente care acționează asupra sistemului nervos central, fac parte dintre caracteristicile clinice ale dependenței de substanțe. Evaluarea individuală și planificarea tratamentului, care pot include asistența în timpul spitalizării, trebuie avute în vedere la pacienții cu consum de droguri necontrolat și comportament de înalt risc persistent, în pofida intervenției farmacoterapeutice adecvate.
- tulburări abdominale acute:
Tratamentul cu Lefisyo poate masca diagnosticul sau evoluția clinică la pacienții cu tulburări abdominale acute. Prin urmare, pacienții cu semne de tulburări abdominale acute în timpul tratamentului de substituție trebuie monitorizați cu deosebită strictețe până în momentul efectuării unui diagnostic precis.
- pacienți cu prelungire a intervalului QT cunoscută sau suspectată sau cu dezechilibru electrolitic, în special cu hipopotasiemie/aritmie cardiacă:
Prelungirea intervalului QT și apariția ulterioară a tahicardiei ventriculare polimorfe (torsada vârfurilor) trebuie avute în vedere atunci când se utilizează agoniști ai receptorilor μ opioizi.

Ca regulă generală, înainte începerii tratamentului pacienții trebuie întrebați cu privire la afecțiuni cardiace și sincope neexplicabile în antecedente. Pacientul trebuie informat cu privire la posibilitatea apariției unei aritmii cardiace.

Trebuie efectuat un ECG înainte de începerea tratamentului și după două săptămâni de tratament, pentru a confirma efectul medicamentului de substituție asupra intervalului QT și pentru a cuantifica

acest efect. În mod similar, se recomandă efectuarea unui ECG înainte creșterii dozei și a unui ECG de urmărire cel puțin o dată pe an. În caz de sincopă inexplicabilă, trebuie avută în vedere posibilitatea unei cauze cardiace. Ori de câte ori se modifică terapiile utilizate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea unor interacțiuni.

Insuficiență suprarenală

Levometadona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență suprarenală, deoarece opioidele pot reduce producerea de cortizol.

Opioidele pot provoca insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include greață, vărsături, inapetență, fatigabilitate, slăbiciune, amețeli sau hipotensiune arterială.

Scăderea concentrațiilor hormonilor sexuali și creșterea concentrațiilor de prolactină

Administrarea de lungă durată a opioidelor poate fi asociată cu concentrații scăzute ale hormonilor sexuali și creșterea concentrațiilor de prolactină. Simptomele includ libido scăzut, impotență sau amenoree.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost observată în contextul supradozajului sau creșterii dozei de metadonă (un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă). Se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei în timpul creșterii dozei (vezi pct. 4.8 și pct. 4.9).

Potențial adictiv

Levometadona are un potențial adictiv crescut și poate provoca adicție în cazul utilizării prelungite și repetate. Se pot dezvolta dependență fizică și mentală și toleranță. În cazul întreruperii bruște a tratamentului sau al administrării unui antagonist opiaceu, se poate anticipa apariția simptomelor de sevraj severe, uneori cu risc vital.

Informații suplimentare

Se recomandă reducerea dozei la pacienții vârstnici și la pacienții cu boală renală, hepatopatie cronică severă sau stare de sănătate generală precară (vezi pct. 4.2).

Atunci când se utilizează levometadonă, este important să se rețină că levometadona este de aproximativ două ori mai eficace decât metadona racemică (vezi pct. 4.2).

Administrarea Lefisyo la persoanele cu intoleranță la opiacee prezintă risc vital și poate duce la deces prin stop respirator.

Lefisyo se administrează numai pe cale orală. Abuzul de Lefisyo pe cale intravenoasă poate duce la reacții adverse, de exemplu septicemie, flebită, embolie pulmonară și chiar deces.

Copii și adolescenți

Administrarea Lefisyo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu este recomandată, din cauza lipsei datelor clinice privind eficacitatea și siguranța.

Controale anti-doping

Utilizarea Lefisyo poate provoca rezultate pozitive la controalele anti-doping. În plus, consumul ilegal de Lefisyo în scop de doping poate duce la riscuri pentru sănătate.

Lefisyo conține benzoat de sodiu.

Acest medicament conține benzoat de sodiu 0,3 mg per ml.

Lefisyo conține sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele levometadonei pot fi influențate de interacțiunile farmacodinamice și farmacocinetice. În plus, în funcție de caracteristicile clinice, în cazul interacțiunilor descrise la paragraful următor, poate fi necesară ajustarea dozei de levometadonă și/sau a medicamentului administrat concomitent.

Următoarele administrări concomitente sunt contraindicate (vezi pct. 4.3):

- Au fost observate efecte cu risc vital (atât simptome deprimante cât și excitatorii) asupra sistemului nervos central, respirator și circulator în cazul în care IMAO au fost utilizați în interval de 14 zile înainte de începerea administrării opioidelor (de exemplu petidină). Nici în cazul levometadonei nu pot fi excluse astfel de reacții.
- Pentazocina și buprenorfina pot provoca simptome de sevraj la pacienți cu dependență de heroină sau care urmează tratament de substituție cu metadonă. Buprenorfina poate fi utilizată, cel mai devreme, după 20 de ore de la întreruperea administrării Lefisyo.

Dacă levometadonă și alte medicamente sunt utilizate concomitent, trebuie avute în vedere următoarele interacțiuni:

Amplificarea reciprocă a efectului deprimant asupra sistemului nervos central sau respirator poate apărea în cazul în care levometadonă este utilizată concomitent cu substanțe cu efect deprimant asupra sistemului nervos central și respirator, de exemplu:

- Analgezice puternice (inclusiv alte opiacee)
- Alcool etilic (vezi pct. 4.4)
- Derivate fenotiazinice
- Barbiturice și alte somnifere sau narcotice
- Antidepresive triciclice

Medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau substanțele active corelate:

Administrarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau substanțele active corelate mărește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, ca urmare a efectului deprimant aditiv asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Efectul levometadonei poate fi mărit de medicamentele antihipertensive, cum sunt:

- Rezerpină
- Clonidină
- Urapidil
- Prazosin

Concentrațiile plasmatice ale levometadonei pot fi crescute iar durata de acțiune poate fi prelungită de medicamente și substanțe care inhibă metabolizarea enzimatică a levometadonei la nivel hepatic (sistemul citocromului P450), cum sunt:

- Cimetidină
- Antimicotice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol)
- Antibiotice macrolide
- Antiaritmice
- Contraceptive
- Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (IRSS), cum sunt sertralina, fluvoxamina, fluoxetina și paroxetina).
- Ciprofloxacină.

Concentrațiile plasmatice ale levometadonei pot fi scăzute iar durata de acțiune poate fi redusă de medicamente și substanțe care stimulează metabolizarea enzimatică a levometadonei la nivel hepatic, cum sunt:

- Carbamazepină
- Fenobarbital
- Fenitoină
- Rifampicină

- *Hypericum perforatum* (sunătoare)
- Spironolactonă
- Acid fusidic
- Flunitrazepam
- Efavirenz
- Nevirapină
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir

Pot rezulta simptome de sevraj.

Se recomandă, de asemenea, monitorizarea atentă a pacienților pentru simptome de supradozaj, subdozaj și sevraj și ajustarea corespunzătoare a dozei atunci când levometadona este utilizată concomitent cu alte medicamente sau substanțe care sunt metabolizate de enzimele hepatice sau care pot afecta legarea de proteine (levometadona este legată predominant de glicoproteina-alfa acidă și de albumină, vezi pct. 5.2) dar și după ce administrarea unor astfel de medicamente sau substanțe a fost întreruptă.

De exemplu, în urma administrării concomitente cu medicamente antiretrovirale, s-a raportat atât scăderea (didanozină și stavudină) cât și creșterea (zidovudină) concentrației plasmatice a substanțelor active antiretrovirale, în timp ce concentrația plasmatică a levometadonei rămâne nemodificată. Este necesară monitorizarea strictă a acestor pacienți în vederea unui răspuns clinic adecvat sau a semnelor de toxicitate.

Medicamente serotonergice:

Sindromul serotonergic poate apărea în cazul administrării concomitente de metadonă (un amestec racemic de levometadonă și dextrometadonă) cu petidină, inhibitori de monoaminooxidază (MAO) și medicamente serotonergice cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) și antidepressive triciclice (ADT). Simptomele sindromului serotonergic pot include modificări ale stării mentale, instabilitate a sistemului nervos vegetativ, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastro-intestinale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea levometadonei în timpul sarcinii trebuie să fie strict indicată și asociată cu monitorizare strictă, de preferință într-un centru medical specializat. Administrarea cronică în timpul sarcinii poate duce la deprindere și dependență fetală precum și la simptome de sevraj, deprimare respiratorie și greutate corporală scăzută a nou-născutului.

Nu există date provenind din studii prospective cu privire la administrarea levometadonei la femei gravide. Studiile la animale legate de utilizarea levometadonei au furnizat dovezi cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Trebuie asigurate substituția adecvată și prevenirea simptomelor de sevraj, pentru a reduce la minimum daunele asupra fătului.

Reducerea dozei sau sevrajul în timpul sarcinii trebuie efectuate întotdeauna sub monitorizarea atentă a mamei și numai după evaluarea strictă a raportului risc/beneficiu.

O creștere a dozei poate fi necesară pentru unele femei gravide, în cazul în care se observă simptome de sevraj din cauza inducției enzimactice posibile în timpul sarcinii, pe baza datelor clinice pentru farmacocinetica metadonei. Având în vedere starea de sănătate a fătului, poate fi recomandabilă divizarea dozei zilnice, pentru a preveni concentrațiile plasmatice maxime și pentru a compensa degradarea accelerată a levometadonei, pentru a preveni astfel simptomele de sevraj.

Levometadona traversează bariera placentară și, în cazul în care este administrată înainte de sau în timpul nașterii, poate duce la deprimare respiratorie la nou-născut. Aproximativ 60-80% dintre nou-născuți necesită tratament în condiții de spitalizare ca urmare a sindromului de abținere la nou-

născut. Sevrăjul nou-născutului la medicament trebuie abordat într-o unitate de terapie intensivă adecvată pentru copii, deoarece tratamentul cronic cu levometadonă poate duce la deprindere și dependență fetală, precum și la simptome de sevrăj la nou-născut, care necesită tratament. Ajustarea dozei (în special reducerea dozei) poate fi necesară în decurs de 1-2 săptămâni după naștere.

Copii ale căror mame au urmat tratament de substituție cu metadonă au greutăți la naștere și circumferințe craniene mai mici în comparație cu copiii care nu au fost expuși la medicament. În plus, o incidență crescută a otitei medii a fost observată la copiii cu expunere prenatală la metadonă, precum și aspecte neurologice asociate cu hipoacuzie, întârzieri în dezvoltarea mentală și motorie și malformații oculare. Este asumată existența unei asocieri cu o incidență crescută a sindromului morții subite la sugar (SMSS).

Alăptarea

Levometadonă se elimină în laptele matern în concentrații scăzute.

Pentru levometadonă, decizia de a recomanda alăptarea trebuie să aibă în vedere sfatul unui medic specialist și se va lua în considerare dacă femeia utilizează o doză de întreținere stabilă de levometadonă și orice continuare a utilizării substanțelor ilegale. Dacă se ia în considerare alăptarea, doza de levometadonă trebuie să fie cât mai scăzută posibil. Medicii prescriptori trebuie să recomande femeilor care alăptează să monitorizeze sugarii pentru sedare și dificultăți la respirație și să solicite imediat asistență medicală dacă apar aceste manifestări. Chiar dacă cantitatea de levometadonă excretată în laptele matern nu este suficientă pentru suprimarea completă a simptomelor de sevrăj la sugarii alăptați la sân, aceasta poate atenua severitatea sindromului de abstenență la nou-născut. Dacă este necesară întreruperea alăptării, acest lucru trebuie efectuat gradual, deoarece înțărirea bruscă poate accentua simptomele de sevrăj la sugar.

Fertilitatea

La om, metadonă nu pare să afecteze fertilitatea feminină. Studiile la bărbați cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu metadonă au arătat că metadonă reduce concentrațiile serice de testosteron și reduce în mod marcat volumul ejaculatului și motilitatea spermatozoizilor. La acest grup, numărul spermatozoizilor a fost de două ori mai mare comparativ cu grupul de control, din cauza reducerii cantității de lichid seminal per ejaculare la bărbații cărora li s-a administrat tratament cu metadonă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Chiar dacă este utilizat conform indicațiilor, Lefisyo poate modifica reacțiile în asemenea măsură încât poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest lucru este valabil în special în ceea ce privește interacțiunile cu alcoolul etilic.

Decizia privind capacitatea de a conduce vehicule este efectuată pe bază individuală de către medicul curant, luându-se în considerare răspunsul individual și schema terapeutică respectivă.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe următoarele categorii:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Trebuie avută în vedere o profilaxie adecvată a reacțiilor adverse cunoscute corelate cu opioidele (cum este constipația).

Simptomele de sevrăj la opioace apar de obicei la începutul tratamentului de substituție. Aceste simptome includ anxietate, anorexie, contracții și mișcări spasmodice involuntare, crampe intestinale, depresie, diaree, vărsături, febră, frisoane alternate cu bufeuri, căscat, piele de găină, scădere în

greutate, tahicardie, rinoree, strănut, midriază, iritabilitate, somnolență, durere fizică, leșin, transpirații puternice, lăcrimare intensă, greață, agitație, crampe abdominale și tremurături.

Alte reacții adverse posibile:

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Pierderea apetitului alimentar.

Cu frecvență necunoscută:

Hipoglicemie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Euforie și disforie.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Amețeli, sedare, confuzie, dezorientare, cefalee, insomnie, agitație

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Vedere încețoșată.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Palpitații, bradicardie.

Rare până la foarte rare:

Aritmie cardiacă (sincopă), stop cardiac.

Tulburări vasculare

Rare până la foarte rare:

Sângerare profuză (hemoragie), hipotensiune arterială ortostatică, restricție a funcției circulatorii, șoc.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Deprimare respiratorie

Rare până la foarte rare:

Stop respirator

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Vărsături, greață, xerostomie, constipație.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Dischinezie biliară.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Urticarie și alte erupții cutanate tranzitorii, prurit

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Volum de urină redus, tulburări la urinare

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente până la frecvente:
Libido redus și/sau potență redusă (vezi pct. 4.6).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente până la frecvente:

Transpirație bruscă, fatigabilitate, slăbiciune, edem

Rare până la foarte rare:

Hiperemie facială

Raportarea reacțiilor adverse selectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Intoxicația cu risc vital poate apărea chiar și la doze inferioare dozelor standard utilizate în tratamentul de substituție, în mod particular la persoane fără toleranță la opiacee (în special la copii). La copiii cu vârsta de până la 5 ani, acest lucru poate apărea de la doze de levometadonă de aproximativ 0,5 mg, la copiii mai mari de la doze de aproximativ 1,5 mg iar la adulți de la doze de levometadonă de aproximativ 10 mg.

Se recomandă reducerea dozei în cazurile în care pacienții prezintă semne și simptome ale efectelor excesive ale levometadonei cum sunt „senzații ciudate”, capacitate de concentrare redusă, somnolență și posibile amețeli în poziție erectă.

Supradozajul este caracterizat prin deprimare respiratorie (respirație Cheyne–Stokes, cianoză), somnolență extremă, cu tendință la tulburări ale stării de conștiență până la comă, mioză, relaxare a mușchilor scheletici, piele rece și umedă și, uneori, bradicardie și hipotensiune arterială. S-a raportat hipoglicemie.

Intoxicația masivă poate provoca stop respirator, insuficiență circulatorie și deces.

Trebuie aplicate imediat măsurile de urgență medicală sau, dacă este necesar, de terapie intensivă (de exemplu, intubație și ventilație). Pentru tratamentul simptomelor de intoxicație se pot utiliza antagoniști opiacei (de exemplu, naloxonă). Există diferențe individuale între antagoniștii opiacei în ceea ce privește schema terapeutică (a se vedea informațiile producătorului!). În mod special, trebuie observat că levometadona poate avea efecte deprimante respiratorii de lungă durată (până la 75 ore), în timp ce antagoniștii opiacei au o durată de acțiune mult mai scurtă (1 - 3 ore). După dispariția efectelor antagoniste pot fi necesare injecții suplimentare. Pot fi necesare măsuri de prevenire a pierderii căldurii corporale și terapie de substituție volemică.

În cazul intoxicației cu levometadonă pe cale orală, lavajul gastric trebuie efectuat numai după antagonizare. Protecția tractului respirator prin intubare este deosebit de importantă atunci când se efectuează lavaj gastric dar și înainte de administrarea antagoniștilor (este posibilă declanșarea vărsăturilor). Alcoolul etilic, barbituricele, bemegrida, fenotiazinele și scopolamina nu trebuie utilizate în tratamentul intoxicației.

Levometadona nu poate fi eliminată prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; medicamente utilizate în tulburări de adicție; medicamente utilizate pentru dependența de opioide
codul ATC: N07BC05.

Clorhidratul de levometadonă este un analgezic opioid complet sintetic, care, sub formă de derivat bazic de difenilmetan, poate fi derivat structural din morfină.

Levometadona este enantiomerul R(-) al metadonei. Enantiomerul S(+) are doar 1/50 din efectul analgezic al enantiomerului R(-). Efectele clinice ale levometadonei în tratamentul dependenței de opiacee/opioide se bazează pe două mecanisme: în primul rând, levometadona, în calitate de agonist opioid sintetic, provoacă efecte similare morfinei, care pot suprima simptomele de sevraj la persoanele cu dependență de opiacee/opioide. În al doilea rând, utilizarea cronică a levometadonei pe cale orală - în funcție de doză și durata substituției - poate provoca toleranță, care duce la blocarea efectului euforic subiectiv („drogare”) indus de opiaceele administrate pe cale parenterală.

Efectul de substituție începe la 1 - 2 ore după administrarea orală și durează între 6 și 8 ore în cazul utilizării unei doze unice. În cazul administrării repetate, durata acțiunii crește până la 22 - 48 ore pe măsură ce echilibrul farmacocinetic este atins, prin urmare este suficientă o singură administrare zilnică.

În calitate de agonist opioid, levometadona induce deprimare respiratorie prelungită, mai pronunțată după 4 ore și care poate dura până la 75 ore. În plus față de efectele opioide clasice, precum sedarea, euforia și mioza, efectele farmacologice ale levometadonei includ bradicardie, hipotensiune arterială, bronhoconstricție și efect antidiuretic. După utilizare prelungită, levometadona provoacă și dependență comparabilă cu dependența de heroină și morfină.

Prelungirea intervalului QT

Studiile clinice efectuate la 39 pacienți au demonstrat că trecerea de la metadonă la levometadonă determină scurtarea intervalului QTc corectat, ceea ce indică un profil de siguranță cardiacă mai bun pentru levometadonă. Studiile efectuate la metabolizatori lenți prin intermediul CYP2B6 indică faptul că riscul prezenței unui interval QTc prelungit la acești pacienți poate fi crescut prin degradarea tardivă a enantiomerului (S) conținut în metadona-racemat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Levometadona este absorbită rapid în urma administrării orale. Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală este, în medie, de aproximativ 82%.

Distribuție

La o doză zilnică de 30 mg, administrată pe cale orală, concentrațiile plasmatice ale levometadonei la starea de echilibru sunt atinse după 4 - 5 zile. Substanța prezintă un volum de distribuție relativ crescut, de 3 - 4 l/kg. Acest lucru înseamnă că substanța cu grad lipofilic crescut se acumulează în cantități semnificative în țesutul periferic, țesutul adipos, mușchi și piele. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 85%. Se leagă în principal de alfa-glicoproteina acidă și de albumină.

Levometadona se elimină în lapte la om și traversează bariera placentară. Concentrația sanguină în cordonul ombilical este inferioară concentrației plasmatice materne. Nu există corelații între concentrațiile plasmatice materne/din cordonul ombilical și concentrațiile din lichidul amniotic.

Metabolizare

Levometadona este N-demetilată prin izoenzimele CYP, inclusiv CYP3A4, 2D6, 2B6 și 2C19. Până în prezent, au fost identificați 32 metaboliți ai metadonei. Cu toate acestea, numai 2% din doza administrată corespunde celor doi metaboliți activi din punct de vedere farmacologic. Metadona și metaboliții acesteia se acumulează în special în plămâni, ficat, rinichi, splină și mușchi.

Eliminare

Clorhidratul de levometadonă și metaboliții acestuia sunt eliminați pe cale renală și biliară. Eliminarea renală, care depinde puternic de valoarea pH-ului, este modalitatea principală de eliminare la doze mai mari, aproximativ 60% fiind eliminată sub formă de metadonă nemodificată în urma administrării unei cantități de peste 160 mg. 10-45% din cantitatea totală recuperată este eliminată pe cale biliară.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare depinde de fluctuații individuale semnificative (între 14 și 55 ore). Este prelungit atunci când medicamentul este administrat pe o perioadă prelungită, la pacienți vârstnici și în caz de hepatopatie cronică.

Levometadonă nu poate fi eliminată prin dializă. Totuși, nu există risc de acumulare în condiții de anurie, deoarece în acest caz substanța activă se elimină numai prin materii fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută și cronică

După intoxicația acută, decesul apare ca urmare a stopului respirator. Valorile LD50 ale levometadonei după administrare i.v. sunt cuprinse între 13,6 și 28,7 mg/kg la șoarece și 8,7 mg/kg la șobolan.

După administrarea subcronică și cronică la animalele de laborator, organele țintă majore au fost sistemul respirator (deprimare respiratorie) și ficatul (activitate crescută a alanin-aminotransferazei, hipertrofie hepatocelulară, modificări citoplasmice eozinofilice).

Potențialul mutagen și tumorigen

Studiile privind genotoxicitatea *in vitro* și *in vivo* a metadonei au evidențiat date discordante care indică un potențial clastogen redus. În prezent nu se poate deduce un risc pentru utilizarea clinică. Studiile pe termen lung la șobolan și șoarece nu au evidențiat un potențial carcinogen.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Levometadonă nu a fost studiată suficient. Pentru evaluare, se pot consulta datele cu privire la metadonă D, L.

La șobolan, administrarea metadonei în doză de 20 mg/kg corp și zi timp de 5 zile a determinat scăderea în greutate a prostatei, veziculelor seminale și testiculelor. Puii masculilor tratați cu metadonă (cel mult 38 mg/kg și zi) au prezentat mortalitate neonatală crescută (până la 74%).

Puii femelelor de șobolan dependente de metadonă au prezentat dezvoltare cerebrală postnatală tardivă, greutate corporală mai mică și mortalitate neonatală crescută. Administrarea metadonei pe cale orală la șobolan între zilele gestaționale 14 și 19 a dus la scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de testosteron la puii masculi (este posibilă antagonizarea cu naloxonă).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol
Benzoat de sodiu (E 211)
Acid citric monohidrat
Apă, purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului:

După prima deschidere, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 90 zile, în condițiile păstrării la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluțiile diluate pentru utilizare imediată cu suc de fructe (de exemplu suc de portocale sau sirop de zmeură) sau cu apă potabilă trebuie administrate în decurs de 7 zile, atunci când se păstrează la temperaturi sub 25°C.

Soluțiile diluate cu apă potabilă sau cu solvenți cu conservanți și solvenți vâscoși pentru administrare la domiciliu trebuie utilizate în decurs de 3 luni, atunci când se păstrează la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa preparatele pentru administrare la domiciliu la îndemâna copiilor.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă (tip III) de culoarea ambrei sau maronie, sigilat cu sistem de închidere securizată pentru copii (PP) cu peliculă din PE și inel cu garanție de desigilare.

Mărimile ambalajului:

Flacoane ce conțin soluție orală 100 ml, 500 ml și 1000 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Notă pentru farmacie

Lefisyo pentru utilizare la domiciliu poate fi diluat cu apă potabilă în raport de 1:2 (o parte Lefisyo și două părți apă) sau cu solvenți cu conservanți și solvenți vâscoși în raport de 1:1.

Dacă Lefisyo este prescris pentru administrare la domiciliu, este ambalat în doze zilnice și etichetat. Pacientul primește aceste doze zilnice în farmacie și le ia pe cale orală, conform instrucțiunilor medicului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alkaloid-INT d.o.o.

Address: Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenia

email: info@alkaloid.si

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14405/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022