

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lefisyo 5 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg levometadonijevega klorida (kar ustreza 4,47 mg levometadona).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsebuje 0,3 mg natrijevega benzoata (E211) v 1 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lefisyo se uporablja:

- kot del integriranega programa substitucijskega zdravljenja odvisnosti od opiatov/opioidov pri odraslih, ki vključuje medicinsko, socialno in psihološko oskrbo;
- kot premostitveni nadomestek, npr. v primeru hospitalizacije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Substitucijsko zdravljenje z levometadonom mora izvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju odvisnosti od opiatov/opioidov, po možnosti v centrih, specializiranih za zdravljenje odvisnosti od opiatov/opioidov.

Levometadon je približno dvakrat učinkovitejši od racemata metadona. Obstajajo dokazi, da se razgradnja levometadona poveča pri dajanju racemata metadona, zato se lahko to razmerje spremeni. To je treba upoštevati pri odmerku.

Odmerek temelji na pojavu odtegnitvenih simptomov in ga je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej glede na njegovo individualno potrebo in subjektivne občutke. Na splošno si je pri določitvi odmerka treba prizadevati, da se uporablja najnižji možni vzdrževalni odmerek.

Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju, se zjutraj prvega dne vzame začetni odmerek od 15 do 20 mg levometadonijevega klorida (kar ustreza od 3 do 4 ml raztopine). Glede na subjektivni in objektivni učinek se zvečer prvega dne vzame dodatna potrebna količina od 10 do 25 mg levometadonijevega klorida (2 do 5 ml raztopine). Pri bolnikih z nizkimi ali nejasnimi pragovi tolerance (npr. po izpustu iz zapora) začetni odmerek ne sme preseči 15 mg levometadonijevega klorida (3 ml raztopine).

Po 1 do 6 dneh se dnevni odmerek daje enkrat na dan zjutraj. Prehod na enkratni odmerek zjutraj se običajno izvede v korakih po 5 mg levometadonijevega klorida (1 ml raztopine).

V primeru nezadostne učinkovitosti (pojav odtegnitvenih simptomov) lahko zdravnik poveča odmerek za 5 do 10 mg levometadonijevega klorida (1 do 2 ml raztopine) na dan.

Vzdrževalni odmerek je običajno dosežen po 1 do 6 dneh. Odmerek lahko znaša do 60 mg levometadonijevega klorida (12 ml raztopine) in je lahko v posameznih primerih celo precej višji. Odmerke, večje od 50 do 60 mg levometadonijevega klorida, se lahko uporablja le v utemeljenih posameznih primerih in le, če je mogoče izključiti sočasno uživanje drugih snovi.

Opomba

Zaradi medsebojnega delovanja in/ali indukcije encimov z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5) se lahko poveča potrebna dnevna količina levometadona. Zato je treba tudi pri bolnikih s stabilnim odmerkom paziti na morebitne odtegnitvene simptome in odmerek po potrebi prilagoditi.

Trajanje jemanja

Trajanje zdravljenja mora biti v skladu s splošnim terapevtskim konceptom in odvisno od napredka substitucijske terapije, dogovorjenega terapevtskega cilja in individualnih potreb bolnika.

Trajanje zdravljenja je lahko kratkotrajno (npr. nadomeščanje pri odvisnikih od prepovedanih drog med zdravljenjem v bolnišnici) do dolgotrajno.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvice ali s hudo kronično boleznijo jeter je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkov o zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ni. Uporaba zdravila Lefisyo zato ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Lefisyo je namenjeno za peroralno uporabo.

Na splošno se jemlje s pitno vodo ali s sadnim sokom (npr. s pomarančnim sokom ali z malinovim sirupom).

Odmerek se lahko bolniku da za takojšnjo uporabo ali kot pripravek za domov in ga je treba uporabiti v skladu z navodili zdravnika.

Bolnik prejme zahtevani odmerek za takojšnjo uporabo od svojega zdravnika ali osebe, ki jo je zdravnik pooblastil. Zahtevano količino odmeri izključno zdravnik ali oseba, ki jo pooblasti zdravnik, nikoli pa bolnik.

Zdravnik mora bolnika obvestiti, da je peroralna uporaba edini dovoljen in varen način jemanja tega zdravila. V nadaljevanju mora poudariti morebitne posledice kakršne koli napačne uporabe zdravila.

Zdravilo za domov mora predpisati zdravnik.

Recepta za domov se ne sme dati, če so zdravniški pregledi in vprašalniki pokazali, da bolnik:

- uživa snovi, ki so ob sočasnem uživanju z nadomestno učinkovino nevarne za bolnika,
- še ni prilagojen na stabilen odmerek, ob upoštevanju razvoja tolerance,
- zlorablja prepovedane droge.

Izdaja pripravka za domov mora potekati v lekarni. Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, lahko po potrebi v lekarni predpiše tudi pripravek za povečanje viskoznosti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Med zdravljenjem z zaviralci MAO ali v dveh tednih po prenehanju njihove uporabe.

Narkotičnih antagonistov ali drugih agonistov/antagonistov (npr. pentazocina in buprenorfina) se med zdravljenjem z zdravilom Lefisyo ne sme uporabljati, razen pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Levometadon lahko pri bolnikih, odvisnih od opiatov/opioidov, uporabljajo le zdravniki, pooblašeni za izvajanje substitucijskega zdravljenja, saj lahko standardni odmerki, uporabljeni pri substitucijskem zdravljenju, povzročijo hudo zastrupitev ali celo smrtni izid pri bolnikih, ki nimajo tolerance za opiate.

Stroga indikacija in posebno zdravniško spremljanje sta potrebna pri:

- nosečnosti in dojenju (glejte poglavje 4.6),
- motnjah zavesti,
- sočasni uporabi drugih zdravil in snovi, ki imajo zaviralni učinek na osrednji živčni sistem ali dihanje,
- motnjah, pri katerih se je treba izogibati depresiji dihalnega centra,
- povečanem intrakranialnem tlaku,
- hipotenziji pri hipovolemiji,
- hipertrofiji prostate s tvorbo rezidualnega urina,
- pankreatitisu,
- motnjah žolčevodov,
- obstruktivnih in vnetnih črevesnih motnjah,
- feokromocitomu,
- hipotiroidizmu,
- zmerni do hudi okvari dihalnega centra in dihalnih funkcij,
- bradikardiji,
- zdravljenju z antiaritmiki razreda I in III.

Pljuča in dihanje

Zdravilo Lefisyo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s/z:

- astmo,
- kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- pljučnim srcem (*cor pulmonale*),
- zelo omejeno dihalno rezervo,
- obstoječo okvaro dihalne funkcije,
- hipoksijo ali hiperkapnijo.

Tudi pri standardnih terapevtskih odmerkih narkotikov lahko pri teh bolnikih pride do zmanjšane dihalne aktivnosti s sočasnim povečanjem upora v dihalnih poteh, kar lahko povzroči apnejo.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k takšnim atopičnim pojavom, lahko pride do poslabšanja že obstoječe astme, kožnih izpuščajev in nenormalnosti krvne slike (eozinofilija).

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju

celokupnega odmerka opioidov.

Intrakranialni tlak

Učinek narkotikov na respiratorno depresijo in njihova sposobnost povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine se lahko znatno povečata pri že obstoječem povečanem intrakranialnem tlaku. Glede na profil učinkovitosti levometadona kot μ -agonista ga je treba uporabljati zelo previdno in le, če se šteje, da je bistvenega pomena za zdravljenje takšnih bolnikov.

Tveganje pri sočasnem jemanju zdravila Lefisyo in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasno jemanje zdravila Lefisyo in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil omejeno le na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče.

Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje zdravila Lefisyo in sedativnih zdravil, je potrebno uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede pojava znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Tveganja pri sočasni uporabi alkohola

Sočasna uporaba opioidov, vključno z levometadonom, in alkohola lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Med zdravljenjem z levometadonom se je treba izogibati uživanju alkohola (glejte poglavje 4.5).

Sočasno uživanje

Zloraba prepovedanih drog in zdravil med substitucijskim zdravljenjem lahko povzroči življenjsko nevarna stanja in se ji je treba na vso moč izogibati.

Za odkrivanje morebitnega sočasnega uživanja drugih prepovedanih drog je treba izvajati redne preiskave urina.

Bolniki z visokim tveganjem

Zdravljenje je treba izvajati zelo previdno v primeru

- Zelo ranljivih bolnikov:
Poskusi samomora z opiat, zlasti v kombinaciji z antidepresivi, alkoholom in drugimi zdravili, ki delujejo na osrednji živčni sistem, so del kliničnih značilnosti odvisnosti od učinkovin. Pri bolnikih z nenadzorovano uporabo prepovedanih drog in vztrajnim visoko tveganim vedenjem, kljub ustreznemu farmakoterapevtskemu posegu, je treba razmisliti o individualni oceni in načrtovanju zdravljenja, ki lahko vključuje bolnišnično oskrbo.
- Akutnih trebušnih motenj:
Zdravljenje z zdravilom Lefisyo lahko prikrije diagnozo ali klinični potek pri bolnikih z akutnimi trebušnimi motnjami. Zato je treba bolnike z znaki akutnih trebušnih motenj med substitucijskim zdravljenjem še posebej natančno spremljati, dokler se ne postavi natančna diagnoza.
- Bolnikov z znanim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT ali neravnovesjem elektrolitov, zlasti hipokaliemijo/srčno aritmijo:
Pri uporabi agonistov μ -opiatnih receptorjev je treba upoštevati podaljšanje intervala QT in kasnejši pojav polimorfne ventrikularne tahikardije (*torsade de pointes*).

Splošno pravilo je, da je treba vse bolnike pred začetkom zdravljenja vprašati o prejšnjih srčnih boleznih in nepojasnjenih sinkopah. Bolnika je treba obvestiti o možnosti srčne aritmije.

Pred začetkom zdravljenja in po dveh tednih zdravljenja je treba opraviti EKG, da se potrdi učinek substitucijskega zdravila na interval QT in se določi obseg tega učinka. Podobno se priporoča izvedbo EKG-ja pred kakršnim koli povečanjem odmerka in nadaljnjo izvajanje EKG-ja pri spremljanju bolnika

vsaj enkrat letno. V primeru nepojasnjene sinkope je treba upoštevati možnost srčnega vzroka. V primerih kakršne koli spremembe sočasnega zdravljenja je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z učinkom na interval QT.

Adrenalna insuficienca

Levometadon je treba pri bolnikih z adrenalno insuficienco uporabljati previdno, ker lahko opiodi zmanjšajo nastajanje kortizola.

Opioidi lahko povzročijo reverzibilno adrenalno insuficienco, ki zahteva nadzor in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi adrenalne insuficienca lahko vključujejo navzeo, bruhanje, izgubo apetita, utrujenost, šibkost, omotico ali nizek krvni tlak.

Zmanjšanje ravni spolnih hormonov in povečanje ravni prolaktina

Dolgotrajna uporaba opiodov je lahko povezana z zmanjšanjem ravni spolnih hormonov in povečanjem ravni prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Hipoglikemija

O hipoglikemiji so poročali v povezavi s prekomernim odmerjanjem ali povečanim odmerjanjem metadona (ki je racemna zmes levometadona in dekstrometadona). Med povečevanjem odmerka je priporočljivo redno spremljanje krvnega sladkorja (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Motnja uporabe opiodov (zloraba in odvisnost)

Levometadon je opiodni analgetik in sam po sebi povzroča močno zasvojenost. Zaradi dolge razpolovne dobe se lahko začne kopičiti. Enkratni odmerek, ki olajša simptome, lahko v primeru vsakodnevnne uporabe povzroči kopičenje in celo smrt.

Kot pri drugih opiodih se po večkratni uporabi levometadona lahko razvijejo toleranca, fizična in/ali psihološka odvisnost. Lahko povzroči odvisnost v primeru dolgotrajne in ponavljajoče se uporabe. V primeru nenadne prekinitve ali uporabe opiatnega antagonista je treba pričakovati hude, včasih smrtno nevarne odtegnitvene simptome.

Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Lefisyo lahko povzročita preveliko odmerjanje in/ali smrt.

Tveganje za pojav motnje uporabe opiodov (OUD – opiod use disorder) je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (pri starših ali sorojencih) motnje uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. hujša depresija, anksioznost in osebne motnje).

Bolnike je treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje prošnje za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opiodov in psihoaktivnih zdravil (npr. benzodiazepinov). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s strokovnjakom za zasvojenost.

Dodatne informacije

Pri starejših bolnikih in bolnikih z boleznijo ledvic, hudo kronično boleznijo jeter ali s slabim splošnim zdravjem je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi levometadona je pomembno upoštevati, da je levometadon približno dvakrat učinkovitejši od racemata metadona (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Lefisyo pri osebah, ki nimajo tolerance za opiate, je življenjsko nevarna in lahko povzroči smrt zaradi zastoja dihanja.

Zdravilo Lefisyo je namenjeno samo za peroralno uporabo. Intravenska zloraba zdravila Lefisyo lahko povzroči hude neželene učinke, na primer sepsa, flebitis in pljučno embolijo ter celo smrt.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Lefisyo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov o njegovi učinkovitosti in varnosti.

Zdravilo Lefisyo vsebuje natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 0,3 mg natrijevega benzoata v 1 ml.

Zdravilo Lefisyo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na učinke levometadona lahko vplivajo tako farmakodinamične kot farmakokinetične interakcije. Poleg tega bo glede na klinične značilnosti v primeru medsebojnega delovanja, opisanega v nadaljevanju, morda potrebna prilagoditev odmerka levometadona in/ali zdravila, ki se uporablja sočasno.

Naslednje kombinacije so kontraindicirane (glejte poglavje 4.3):

- Če so bili zaviralci MAO uporabljeni v zadnjih 14 dneh pred uporabo opioidov (npr. petidina), so bili opaženi smrtno nevarni učinki (tako depresivni kot ekscitatorni glede na simptome) na osrednji živčni sistem, dihanje in cirkulacijo. Takšnih reakcij ni mogoče izključiti tudi pri levometadonu.
- Pentazocin in buprenorfin lahko povzročita odtegnitvene simptome pri bolnikih, ki so odvisni od heroina ali se nadomestno zdravijo z metadonom. Buprenorfin se lahko uporabi šele po preteku 20 ur po prenehanju jemanja zdravila Lefisyo.

Pri sočasni uporabi levometadona in drugih zdravil je treba upoštevati naslednje interakcije:

Vzajemna okrepitev zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem ali dihanje se lahko pojavi, če se levometadon uporablja skupaj z zaviralci osrednjega živčnega sistema in dihanja, npr. s/z:

- močnimi zdravili proti bolečinam (vključno z drugimi opiati),
- alkoholom (glejte poglavje 4.4),
- derivati fenotiazina,
- barbiturati in drugimi uspavalnimi tabletami ali narkotiki,
- tricikličnimi antidepresivi.

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila:

Sočasno jemanje opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Gabapentinoidi: Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) poveča tveganje prevelikega odmerjanja opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Učinek levometadona lahko okrepijo antihipertenzivi, kot so:

- reserpin,
- klonidin,
- urapidil,
- prazosin.

Zdravila in druge snovi, ki zavirajo encimsko razgradnjo levometadona v jetrih (sistem citokroma P450), lahko povečajo plazemsko koncentracijo levometadona in podaljšajo trajanje njegovega delovanja, kot so:

- cimetidin,
- antimikotiki (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, flukonazol),
- makrolidni antibiotiki,
- antiaritmiki,
- kontraceptivi,
- selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs), kot so sertralin, fluvoksamin, fluoksetin in paroksetin),
- ciprofloksacin.

Kanabidiol: Sočasna uporaba kanabidiola lahko povzroči povečane koncentracije metadona v plazmi.

Zdravila in druge snovi, ki spodbujajo encimsko razgradnjo levometadona v jetrih, lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo levometadona in skrajšajo trajanje njegovega delovanja, kot so:

- karbamazepin,
- fenobarbital,
- fenitoin,
- rifampicin,
- šentjanževka,
- spironolakton,
- fusidna kislina,
- flunitrazepam,
- efavirenz,
- nevirapin,
- nelfinavir,
- ritonavir,
- amprenavir.

Pojavijo se lahko odtegnitveni simptomi.

Priporočljivo je, da se bolnike skrbno spremlja glede kliničnih simptomov prevelikega in premajhnega odmerjanja ter odtegnitvenih simptomov in po potrebi ustrezno prilagodi odmere, kadar se levometadon uporablja sočasno z drugimi zdravili ali snovmi, ki se presnavljajo z jetrnimi encimi, ali katera lahko vplivajo na vezavo na beljakovine (levometadon se večinoma veže na alfa-kisli glikoprotein in albumin, glejte poglavje 5.2), kot tudi po prenehanju jemanja takšnih zdravil ali snovi.

Pri sočasni uporabi protiretrovirusnih zdravil so na primer poročali, da se plazemska koncentracija protiretrovirusnih učinkovin bodisi zmanjša (didanozin in stavudin) bodisi poveča (zidovudin), medtem ko plazemska koncentracija levometadona ostane nespremenjena. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno spremljanje ustreznega kliničnega odziva ali znakov toksičnosti.

Serotoninergična zdravila:

Serotoninski sindrom se lahko pojavi pri sočasnem jemanju metadona (ki je racemna zmes levometadona in dekstrometadona) s petidinom, zaviralci monoamino oksidaze (MAO) in serotoninskimi učinkovinami, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe psihičnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskularne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba levometadona med nosečnostjo mora biti strogo indicirana ter ustrezno nadzorovana, najbolje v specializiranem zdravstvenem centru. Kronična uporaba med nosečnostjo lahko privede do habituacije in odvisnosti ploda, pa tudi do odtegnitvenih simptomov, respiratorne depresije in nizke telesne mase novorojenčka.

Podatkov iz prospektivnih študij o uporabi levometadona pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Poskrbeti je treba za ustreznost nadomestitev in preprečevanje odtegnitvenih simptomov med nosečnostjo, da bi čim bolj zmanjšali okvare ploda.

Pri zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja med nosečnostjo je treba vedno skrbno spremljati mater in navedeno izvesti šele po strogi oceni koristi in tveganj.

Glede na klinične podatke o farmakokinetiki metadona bo pri nekaterih nosečnicah zaradi možne indukcije encimov med nosečnostjo morda potrebno povečanje odmerka, če se pojavijo odtegnitveni simptomi. V skrbi za dobrobit ploda se lahko priporoči, da se dnevni odmerek razdeli, s čimer se prepreči visoke največje koncentracije v plazmi ter kompenzira pospešeno razgradnjo levometadona in posledično prepreči odtegnitvene simptome.

Levometadon prehaja skozi placentarno pregrado in lahko povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku, če ga dajemo pred ali med porodom. Približno 60–80 % novorojenčkov potrebuje hospitalizirano zdravljenje zaradi neonatalnega abstinencijskega sindroma. Ukinitvev zdravljenja pri novorojenčku je treba izvesti na ustrezni enoti intenzivne nege za otroke, saj lahko kronično zdravljenje z levometadonom povzroči habituacijo in odvisnost ploda ter odtegnitvene simptome pri novorojenčku, ki zahtevajo zdravljenje. Prilagoditev odmerka (zlasti zmanjšanje odmerka) bo morda potrebna v 1–2 tednih po porodu.

Otroci mater na substitucijskem zdravljenju z metadonom so imeli sorazmerno nižjo porodno telesno maso in manjši obseg glave kot otroci, ki niso bili izpostavljeni zdravljenju. Poleg tega so opazili povečano incidenco vnetja srednjega ušesa pri otrocih, ki so bili prenatalno izpostavljeni metadonu, pa tudi nevrološke ugotovitve z okvaro sluha, zamudami v duševnem in motoričnem razvoju ter očesnimi nepravilnostmi. Domneva se, da obstaja povezava s povečanim sindromom nenadne smrti dojenčka (SIDS – *sudden infant death syndrome*).

Dojenje

Levometadon se v majhnih količinah izloča v materino mleko.

Pri odločanju o tem, ali je dojenje v primeru jemanja levometadona priporočljivo, je treba upoštevati nasvet kliničnega specialista in vzeti v obzir materino prejetje stabilnega vzdrževalnega odmerka levometadona in vsakršno nadaljnjo uporabo prepovedanih drog. Če dojenje pride v poštev, mora biti odmerek levometadona čim manjši. Predpisovalci morajo doječim materam svetovati, naj opazujejo otroka glede zmanjšanja zavesti in težav z dihanjem ter jim naročiti, naj v primeru tovrstnih opažanj takoj poiščejo zdravniško pomoč. Čeprav količina levometadona, ki se izloči v materino mleko, ni zadostna, da bi popolnoma zavrla simptome odtegnitve pri dojenih otrocih, lahko zmanjša resnost neonatalnega abstinencijskega sindroma. Če je potrebna prekinitev dojenja, naj bo ta postopna, saj lahko nenadna prekinitev okrepi odtegnitvene simptome pri otroku.

Plodnost

Metadon naj ne bi vplival na plodnost žensk. Študije pri moških, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z metadonom, so pokazale, da metadon zmanjša raven testosterona v serumu in izrazito zmanjša volumen ejakulata in gibljivost semenčic. Število semenčic v tej skupini je bilo dvakrat večje kot v kontrolni skupini zaradi zmanjšanja količine semenske tekočine na ejakulacijo pri moških, ki so prejeli metadon.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lefisyo lahko spremeni odzive do te mere, da poslabša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, tudi če se ga uporablja v skladu z navodili. To še posebej velja v primeru medsebojnega delovanja z alkoholom.

Odločitev o sposobnosti za vožnjo mora v vsakem posameznem primeru sprejeti lečeči zdravnik, ob upoštevanju odziva posameznika in količine predpisane odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov temelji na naslednjih kategorijah:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

zelo redki ($< 1/10.000$);

neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razmisliti je treba o ustrezni profilaksi znanih neželenih učinkov, povezanih z opioidi (kot je konstipacija).

Simptomi odtegnitve opiatov se običajno pojavijo na začetku substitucijskega zdravljenja. Takšni simptomi vključujejo tesnobo, anoreksijo, nehoteno trzanje, črevesne krče, depresijo, drisko, bruhanje, povišano telesno temperaturo, izmenično drgetanje in vročinske oblive, zehanje, kurjo polt, zmanjšano telesno maso, tahikardijo, izcedek iz nosu, kihanje, razširjene zenice, razdražljivost, zaspanost, fizično bolečino, omedlevico, močno znojenje, povečano solzenje, slabost, nemir, trebušne krče in tremor.

Drugi možni neželeni učinki:

Presnovne in prehranske motnje

Občasni do pogosti:

izguba apetita

Neznana pogostnost:

hipoglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni do pogosti:

evforija in disforija

Neznana pogostnost:

odvisnost

Bolezni živčevja

Občasni do pogosti:

omotica, sedacija, zmedenost, dezorientacija, glavobol, nespečnost, nemir

Očesne bolezni

Občasni do pogosti:

zamegljen vid

Srčne bolezni

Občasni do pogosti:

palpitacije, bradikardija

Redki do zelo redki:

srčna aritmija (sinkopa), srčni zastoj

Žilne bolezni

Redki do zelo redki:

močna krvavitev (hemoragija), ortostatska hipotenzija, restrikcija cirkulatorne funkcije, šok

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni do pogosti:

respiratorna depresija

Redki do zelo redki:

zastoj dihanja

Neznana pogostnost:

sindrom centralne spalne apneje

Bolezni prebavil

Občasni do pogosti:

bruhanje, navzea, suha usta, konstipacija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni do pogosti:

biliarna diskinezija

Bolezni kože in podkožja

Občasni do pogosti:

koprivnica in drugi izpuščaji, srbenje

Bolezni sečil

Občasni do pogosti:

zmanjšan volumen urina, motnje uriniranja

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni do pogosti:

zmanjšan libido in/ali zmanjšana potencia (glejte poglavje 4.6)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni do pogosti:

izbruhi znojenja, utrujenost, šibkost, edem

Redki do zelo redki:

zardevanje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Življenjsko nevarna zastrupitev se lahko pojavi tudi pri odmerkih, nižjih od standardnih odmerkov, ki se uporabljajo pri substitucijskem zdravljenju, zlasti pri posameznikih, ki nimajo tolerance za opiate (še posebej pri otrocih). Pri otrocih do 5. leta starosti se to lahko pojavi pri odmerkih od približno 0,5 mg

levometadona, pri starejših otrocih se lahko pojavi pri odmerkih od približno 1,5 mg levometadona, pri odraslih pa pri odmerkih od približno 10 mg levometadona.

Zmanjšanje odmerka je priporočljivo v primerih, ko bolniki kažejo znake in simptome čezmernega učinka levometadona, za katerega so značilni simptomi, kot so »nenavadno počutje«, zmanjšana zmogljivost koncentracije, zaspanost in potencialno omočica v stoječem položaju.

Za prevelike odmerke je značilna respiratorna depresija (Cheyne-Stokesovo dihanje, cianoza), izredna zaspanost z nagnjenostjo k motnjam zavesti do kome, mioza, sprostitvev skeletnih mišic, vlažna koža in včasih bradikardija ter hipotenzija. Poročali so o hipoglikemiji.

Huda zastrupitev lahko povzroči zastoj dihanja, cirkulatorno odpoved, srčni zastoj in smrt.

Pri prevelikem odmerjanju metadona so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Nujno medicinsko pomoč ali po potrebi ukrepe za intenzivno nego (npr. intubacijo in ventilacijo) je treba izvesti takoj. Specifični opiatni antagonisti (npr. nalokson) se lahko uporabljajo za zdravljenje simptomov zastrupitve. Posamezni antagonisti opiatov se med seboj razlikujejo po odmerku (preberite informacije proizvajalca)! Zlasti je treba omeniti, da ima levometadon lahko dolgotrajne učinke respiratorne depresije (do 75 ur), medtem ko je obdobje delovanja opiatnih antagonistov veliko krajše (od 1 do 3 ure). Zato bo morda po umiritvi antagonističnih učinkov potrebno dodatno injiciranje. Morda bodo potrebni ukrepi za preprečevanje izgube telesne toplote in nadomeščanje volumna tekočin.

V primeru peroralne zastrupitve z levometadonom je treba izpiranje želodca izvesti šele po antagonizaciji. Pri izpiranju želodca in pred dajanjem antagonistov (možna je sprožitev bruhanja) je še posebej pomembna zaščita dihalnih poti z intubacijo. Alkohol, barbiturati, bemegrid, fenotiazini in skopolamin se ne smejo uporabljati pri zdravljenju zastrupitve.

Levometadona ni mogoče dializirati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje; zdravila za zdravljenje zasvojenosti; zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opioidi, oznaka ATC: N07BC05

Levometadonijev klorid je popolnoma sintetični opioidni analgetik, ki se kot bazičen derivat difenilmetana lahko strukturno pridobi iz morfina.

Levometadon je R(-)-enantiomer metadona. S(+)-enantiomer ima le 1/50 analgetičnega učinka R(-)-enantiomera. Klinični učinki levometadona pri zdravljenju odvisnosti od opiatov/opioidov temeljijo na dveh mehanizmih. Prvič, levometadon kot sintetični opioidni agonist povzroča morfinu podobne učinke, ki lahko preprečijo odtegnitvene simptome pri ljudeh, odvisnih od opiatov/opioidov. Drugič, kronična peroralna uporaba levometadona – odvisno od odmerka in trajanja substitucijskega zdravljenja – lahko povzroči toleranco, ki vodi do preprečitve subjektivnega evforičnega učinka (»zadetosti«) parenteralno uporabljenih opiatov.

Substitucijski učinek se doseže od 1 do 2 uri po peroralni uporabi in pri enkratnem odmerjanju traja od 6 do 8 ur. Pri ponavljajočem se odmerjanju se po dosegu farmakokinetičnega ravnotežja trajanje delovanja poveča na od 22 do 48 ur, zato zadostuje odmerjanje enkrat na dan.

Kot opioidni agonist levometadon povzroči dolgotrajno respiratorno depresijo, ki je najbolj izrazita po 4 urah in lahko traja do 75 ur. Poleg klasičnih opioidnih učinkov, kot so sedacija, evforija in mioza, farmakološki učinki levometadona vključujejo tudi bradikardijo, hipotenzijo, bronhokonstrikcijo ter

antidiurezo. Po daljši uporabi levometadon povzroči tudi odvisnost, ki je primerljiva z odvisnostjo od heroina in morfina.

Podaljšanje intervala QT

Klinične študije pri 39 bolnikih so pokazale, da prehod z metadona na levometadon povzroči skrajšanje popravljenega intervala QTc in kaže, da ima levometadon boljši varnostni profil za srce. Študije pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2B6, kažejo, da se tveganje za podaljšanje intervala QTc pri teh bolnikih lahko poveča zaradi zapoznele razgradnje (S)-enantiomera, ki ga vsebuje racemat metadona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Levometadon se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi je v povprečju okoli 82 %.

Porazdelitev

Pri peroralnem dnevnem odmerku 30 mg je stanje dinamičnega ravnotežja v plazmi za levometadon doseženo po 4 do 5 dneh. Učinkovina kaže razmeroma velik volumen porazdelitve od 3 do 4 l/kg. To pomeni, da se visoko lipofilna snov kopiči v znatnih količinah v perifernem tkivu, maščobi, mišicah in koži. Vezava na beljakovine v serumu je približno 85 %. Veže se predvsem na alfa-kisli glikoprotein in albumin.

Levometadon se izloča v materino mleko in prehaja skozi placentarno pregrado. Koncentracija v popkovnični krvi je nižja od koncentracije v plazmi pri materi. Med koncentracijo v plazmi pri materi/koncentracijo v popkovini in nivojem amnijske tekočine ni povezave.

Biotransformacija

Levometadon je N-demetiliran z izoenzimi CYP, vključno s CYP3A4, 2D6, 2B6 in 2C19.

Do danes je bilo identificiranih 32 metabolitov metadona. Vendar le 2 % uporabljenega odmerka predstavljata dva farmakološko aktivna presnovka. Metadon in njegovi presnovki se kopičijo predvsem v pljučih, jetrih, ledvicah, vranici in mišicah.

Izločanje

Levometadonijev klorid in njegovi presnovki se izločajo skozi ledvice in z žolčem. Izločanje skozi ledvice, ki je močno odvisno od vrednosti pH, je glavna pot izločanja pri velikih odmerkih, pri čemer se pri odmerku, večjem od 160 mg, približno 60 % odmerka izloči v obliki nespremenjenega metadona. Od 10 do 45 % celotne zbrane količine se izloči z žolčem.

Za končni razpolovni čas v plazmi je značilna individualna variabilnost (od 14 do 55 ur). Podaljša se ob daljšem jemanju zdravila, pri starejših bolnikih in pri kronični bolezni jeter.

Levometadona ni mogoče dializirati. Vendar pa ni nevarnosti kopičenja pri anuriji, saj se v tem primeru učinkovina izloča samo z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna in kronična toksičnost

Po akutni zastrupitvi pride do smrti zaradi zastoja dihanja. Vrednosti LD₅₀ levometadona po i.v. uporabi znašajo od 13,6 do 28,7 mg/kg pri miših in 8,7 mg/kg pri podganah.

Glavni ciljni organi pri laboratorijskih živalih po subkroničnem in kroničnem dajanju so bila dihala (respiratorna depresija) in jetra (povečana aktivnost alanin-aminotransferaze, hepatocelularna hipertrofija, eozinofilne citoplazmatske spremembe).

Mutageni in tumorogeni potencial

Študije genotoksičnosti metadona *in vitro* ter *in vivo* so pokazale nedosledne ugotovitve z znaki šibkega klastogenega potenciala. Trenutno ni mogoče sklepati o tveganju pri klinični uporabi. Dolgotrajne študije na podganah in miših niso pokazale karcinogenega potenciala.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Levometadon še ni bil dovolj raziskan. Za oceno se lahko uporabi podatke o D,L-metadonu.

Pri podganah je 5-dnevno dajanje metadona v odmerku 20 mg/kg/dan povzročilo zmanjšanje mase prostate, semenskih veziklov in mod. Pri potomcih samcev, zdravljenih z metadonom (v odmerkih do 38 mg/kg/dan), se je pokazala povečana neonatalna umrljivost (do 74 %).

Potomci samic podgan, odvisnih od metadona, so pokazali upočasnjeno postnatalno rast možganov, nižjo telesno maso in povečano neonatalno umrljivost. Peroralno dajanje metadona pri podganah od 14. do 19. dne gestacije je povzročilo znatno znižanje ravni testosterona v krvi pri samcih (možna antagonizacija z naloksonom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
natrijev benzoat (E211)
citronska kislina monohidrat
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju:

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno 90 dni, če je shranjeno pri temperaturi do 25 °C in v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Raztopine, razredčene s sadnim sokom (npr. s pomarančnim sokom ali z malinovim sirupom) ali s pitno vodo, namenjene za takojšnjo uporabo, so uporabne 7 dni, če so shranjene pri temperaturi do 25 °C.

Raztopine, razredčene s pitno vodo ali z viskozniimi topili s konzervansi, namenjene za uporabo doma, so uporabne 3 mesece, če so shranjene pri temperaturi do 25 °C. Pripravek za domačo uporabo je treba shranjevati nedosegljivo otrokom.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Jantarno rjava steklenica (tipa III), zaprta z za otroke varno zaporko (PP) s PE-podlogo in obročkom z zaščito pred poseganjem v zdravilo.

Velikosti pakiranja:

100 ml, 500 ml in 1000 ml peroralna raztopina

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Opomba za lekarne

Če je zdravilo Lefisyo namenjeno za uporabo doma, se ga lahko razredči s pitno vodo v razmerju 1:2 (en del zdravila Lefisyo in dva dela vode) ali z viskoznimi topili s konzervansi v razmerju 1:1.

Če je zdravilo Lefisyo predpisano za domov, je pakirano v dnevni odmerkih in ustrezno označeno. Te dnevne odmerke bolnik prejme v lekarni in jih jemlje peroralno po navodilih zdravnika.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02921/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 6. 2023