

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lefisyo 5 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lewometadonu chlorowodorku (co odpowiada 4,47 mg lewometadonu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Zawiera 0,3 mg benzoesu sodu (E 211) w każdym ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lefisyo jest stosowany:

- jako część zintegrowanej terapii substytucyjnej w leczeniu uzależnienia od opiatów (opiodów) u dorosłych, która obejmuje opiekę medyczną, społeczną i psychologiczną.
- jako substytucyjna terapia pomostowa, np. w przypadku hospitalizacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia substytucyjna lewometadonem powinna być podawana przez lekarza doświadczonego w leczeniu uzależnienia od opiatów (opiodów), najlepiej w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu uzależnień od opiatów (opiodów).

Siła działania lewometadonu jest w przybliżeniu dwa razy większa niż racematu metadonu. Istnieje dowód na to, że metabolizm lewometadonu zostaje zwiększony po podaniu racematu metadonu, dlatego też proporcja ta może być zmieniona. Należy wziąć to pod uwagę podczas ustalania dawki.

Dawka ustalana jest na podstawie występowania objawów odstawienia i musi być dostosowana do każdego pacjenta, w zależności od jego indywidualnej sytuacji i subiektywnych odczuć. Ogólnie po dostosowaniu dawki celem jest podawanie najmniejszej możliwej dawki podtrzymującej.

Aby zapobiec przedawkowaniu, podaje się dawkę początkową od 15 do 20 mg lewometadonu chlorowodorku (co odpowiada od 3 do 4 ml roztworu) pierwszego dnia rano. W zależności od subiektywnie odczuwanego i obiektywnego działania, dodatkowo potrzebna dawka od 10 do 25 mg lewometadonu chlorowodorku (od 2 do 5 ml roztworu) przyjmowana jest pierwszego dnia wieczorem. U pacjentów o niskim lub nieznanym progu tolerancji (np. po zwolnieniu z więzienia) dawka początkowa nie powinna przekraczać 15 mg lewometadonu chlorowodorku (3 ml roztworu).

Po 1 do 6 dniach dawka dobową podawana jest raz na dobę rano. Przejście na pojedynczą dawkę

dobową podawaną rano jest zwykle przeprowadzane stopniowo przy użyciu 5 mg lewometadonu chlorowodoru (1 ml roztworu).

W przypadku niewystarczającej skuteczności (występowanie objawów odstawienia) lekarz może zwiększyć dawkę o 5 do 10 mg lewometadonu chlorowodoru (od 1 do 2 ml roztworu) na dobę.

Dawka podtrzymująca zwykle jest osiągana po 1 do 6 dni. Dawka ta może wynosić do 60 mg lewometadonu chlorowodoru (12 ml roztworu), a w indywidualnych przypadkach może być znacznie większa. Dawka większa niż 50 do 60 mg lewometadonu chlorowodoru może być stosowana tylko w uzasadnionych indywidualnych przypadkach oraz tylko jeśli zostanie wykluczone jednoczesne przyjmowanie innych substancji.

Uwaga

W wyniku interakcji i (lub) indukcji enzymatycznej spowodowanych innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5) konieczna dobową dawkę lewometadonu może zostać zwiększona. Z tego względu, nawet u pacjentów otrzymujących stabilną dawkę, należy zwrócić uwagę na potencjalne objawy odstawienia i w razie potrzeby dostosować dawkę.

Czas stosowania

W odniesieniu do ogólnej koncepcji terapeutycznej, czas trwania leczenia zależy od postępu w terapii substytucyjnej, ustalonego celu terapeutycznego i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Leczenie może być krótkoterminowe (np. substytucja u pacjentów uzależnionych od leków podczas leczenia szpitalnego) do długoterminowego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z chorobą nerek lub ciężką przewlekłą chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące leczenia dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie są dostępne. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lefisyo u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lefisyo jest przeznaczony do podawania doustnego.

Ogólnie jest przyjmowany z wodą pitną lub sokiem owocowym (np. sokiem pomarańczowym lub syropem malinowym).

Dawkę można podać pacjentowi do natychmiastowego użycia lub jako preparat do domu i należy go stosować zgodnie z instrukcjami lekarza.

Pacjent otrzyma wymaganą dawkę do natychmiastowego użycia od lekarza lub osoby wyznaczonej przez lekarza. Wymagana ilość jest odmierzana wyłącznie przez lekarza lub osobę przez niego wyznaczoną, nigdy przez pacjenta.

Lekarz musi poinformować pacjenta, że podanie doustne jest jedyną zatwierdzoną i bezpieczną drogą podania tego produktu leczniczego. Ponadto musi podkreślić potencjalne konsekwencje jakiegokolwiek nadużycia.

Produkt leczniczy do stosowania w domu musi być przepisany przez lekarza.

Nie wolno wydawać recepty na produkt leczniczy, który będzie stosowany w domu, jeśli badania i ustalenia lekarskie prowadzą do wniosku, że:

- pacjent zażywa substancje, które są dla niego niebezpieczne w skojarzeniu z leczeniem substytucyjnym.

- u pacjenta nie została jeszcze osiągnięta stabilna dawka, biorąc pod uwagę rozwój tolerancji.
- pacjent nadużywa substancji.

Wydanie produktu leczniczego musi nastąpić w aptece. Lekarz przepisujący produkt leczniczy może, jeśli uzna to za właściwe, zalecić preparat zwiększający lepkość do przygotowania w aptece.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- leczenie inhibitorami MAO lub okres dwóch tygodni od przerwania ich stosowania

Podczas leczenia produktem leczniczym Lefisyo nie wolno stosować antagonistów leków narkotycznych ani innych agonistów/antagonistów (np. pentazocyna i buprenorfina), za wyjątkiem leczenia przedawkowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lewometadon może być stosowany tylko u pacjentów uzależnionych od opiatów (opiodów) przez lekarzy upoważnionych do prowadzenia leczenia substytucyjnego, ponieważ standardowe dawki stosowane w leczeniu substytucyjnym mogą powodować ciężkie zatrucie lub nawet prowadzić do zgonu u pacjentów z nietolerancją opiatów.

Dokładna ocena wskazań i ścisłe monitorowanie medyczne są konieczne w następujących przypadkach:

- Cięża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6)
- Zaburzenia świadomości
- Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych i substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy lub oddechowy
- Zaburzenia, w przypadku których należy unikać depresji układu oddechowego
- Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe
- Niedociśnienie tętnicze w przebiegu hipowolemii
- Rozrost gruczołu krokowego z zatrzymaniem moczu
- Zapalenie trzustki
- Zaburzenia dróg żółciowych
- Niedrożność i choroby zapalne jelit
- Guz chromochłonny
- Niedoczynność tarczycy
- Umiarkowane do ciężkich zaburzenia układu oddechowego i oddychania
- Bradykardia
- Leczenie lekami przeciwarrytmicznymi klasy I i III

Płuca i oddychanie

Produkt leczniczy Lefisyo należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z:

- Astmą
- Przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
- Sercem płucnym
- Bardzo ograniczoną rezerwą oddechową
- Istniejącymi wcześniej zaburzeniami oddychania
- Hipoksją lub hiperkapnią

Nawet przy standardowych dawkach terapeutycznych leków narkotycznych u tych pacjentów może wystąpić obniżenie aktywności układu oddechowego z jednoczesnym zwiększeniem oporu w drogach oddechowych, co może prowadzić do bezdechu.

U pacjentów predysponowanych do takich zjawisk atopowych może dojść do zaostrzenia istniejącej astmy, nasilenia wysypek skórnych i wystąpienia odchyleń w morfologii krwi (eozynofilia).

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. *Central Sleep Apnoea*) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Ciśnienie śródczaszkowe

Depresyjny wpływ leków narkotycznych na oddychanie i ich zdolność do zwiększania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego mogą ulec znacznemu nasileniu w przypadku wcześniej istniejącego zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Z uwagi na profil skuteczności lewometadonu jako μ -agonisty należy stosować go ze szczególną ostrożnością i wyłącznie, gdy uzna się, że jego stosowanie jest niezbędne w leczeniu tych pacjentów.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego Lefisyo i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne substancje czynne

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lefisyo i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne substancje czynne może doprowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na to ryzyko, jednoczesne przepisywanie tych uspokajających produktów leczniczych należy zarezerwować dla pacjentów, u których zastosowanie innych opcji leczenia nie jest możliwe.

W razie podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego Lefisyo jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych depresji oddechowej i sedacji. Z tego względu usilnie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Ryzyko związane z jednoczesnym spożywaniem alkoholu

Jednoczesne stosowanie opioidów, w tym lewometadonu, i alkoholu może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Należy unikać spożywania alkoholu podczas leczenia lewometadonem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie

Nadużywanie substancji i produktów leczniczych podczas leczenia substytucyjnego może prowadzić do wystąpienia incydentów zagrażających życiu i należy tego bezwzględnie unikać.

Należy przeprowadzać regularne badania moczu w celu wykrycia ewentualnego jednoczesnego stosowania innych nielegalnych substancji.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

Leczenie musi być prowadzone z zachowaniem szczególnej ostrożności w następujących przypadkach

- Bardzo wrażliwi pacjenci:
Próby samobójcze są jedną z oznak klinicznych uzależnienia od substancji w przypadku przyjmowania opiatów, w szczególności w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem i innymi substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy.
U pacjentów stosujących substancje w niekontrolowany sposób i przejawiających utrzymujące się wysoce ryzykowne zachowania mimo odpowiednich interwencji farmakoterapeutycznych należy rozważyć indywidualną ocenę i planowanie leczenia, które może obejmować opiekę stacjonarną w szpitalu.
- Ostre schorzenia jamy brzusznej:
Leczenie produktem leczniczym Lefisyo może maskować rozpoznanie lub przebieg kliniczny u pacjentów z a ostrymi schorzeniami jamy brzusznej. Z tego powodu, pacjentów z objawami przedmiotowymi ostrych schorzeń jamy brzusznej podczas leczenia substytucyjnego należy szczególnie uważnie monitorować do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania.
- Pacjenci ze znanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT lub zaburzeniami równowagi elektrolitowej, w szczególności hipokaliemią i (lub) arytmia serca:
Podczas stosowania agonistów receptorów opiatowych μ należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu QT i następowego wystąpienia polimorficznego częstoskurczu

komorowego (*torsade de pointes*).

Jako ogólna zasada, przed rozpoczęciem terapii, wszystkich pacjentów należy pytać o wcześniejsze schorzenia serca i niewyjaśnione omdlenia. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia arytmii serca.

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem terapii i po dwóch tygodniach leczenia w celu potwierdzenia działania leku substytucyjnego na odstęp QT i ilościowej oceny tego działania. Podobnie, zaleca się wykonanie badania EKG przed zwiększeniem dawki oraz kontrolnego badania EKG co najmniej raz na rok. W przypadku niewyjaśnionych omdleń należy wziąć pod uwagę możliwość występowania przyczyn kardiologicznych. W przypadku każdej zmiany dodatkowego leku należy rozważyć możliwość interakcji wpływającej na odstęp QT.

Niewydolność kory nadnerczy

Lewometadon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy, ponieważ opioidy mogą zmniejszać produkcję kortyzolu.

Opioidy mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykosteroidowej. Objawy niewydolności kory nadnerczy mogą obejmować nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie tętnicze krwi.

Obniżony poziom hormonów płciowych i podwyższony poziom prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidów może wiązać się z obniżeniem poziomu hormonów płciowych i podwyższeniem poziomu prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie libido, impotencję lub brak miesiączki.

Hipoglikemia

Hipoglikemię obserwowano w odniesieniu do przedawkowania metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) lub zwiększania dawki. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia cukru we krwi podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.8 i punkt 4.9).

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Lewometadon jest opioidowym lekiem przeciwbólowym i sam w sobie jest wysoce uzależniający. Ma długi okres półtrwania i dlatego może się kumulować w organizmie. Pojedyncza dawka podawana w celu złagodzenia objawów, jeśli będzie powtarzana codziennie, może się skumulować i doprowadzić do śmierci.

Jak w przypadku innych opioidów, w wyniku wielokrotnego podawania lewometadonu może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Może on powodować uzależnienie w przypadkach długotrwałego i wielokrotnego stosowania. W przypadku nagłego odstawienia lub stosowania antagonisty opiatowego można spodziewać się ciężkich, niekiedy zagrażających życiu objawów odstawienia.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Lefisyo może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*) jest zwiększone u pacjentów, u których w przeszłości lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) występowały zaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów, u których w przeszłości występowały inne zaburzenia psychiczne (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Będzie konieczna stała obserwacja pacjenta w celu wykrycia, czy nie występują zachowania związane z poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne zgłaszanie próśb o uzupełnienie dawki). Obejmuje to przegląd jednoczesnego stosowania opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Dalsze informacje

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobą nerek, ciężką przewlekłą chorobą wątroby lub w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania lewometadonu ważne jest, aby pamiętać, że siła działania lewometadonu jest około dwukrotnie większa niż racematu metadonu (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Lefisyo przez osoby nietolerujące opiatów zagraża życiu i może prowadzić do zgonu z powodu zatrzymania oddechu.

Produkt leczniczy Lefisyo jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego. Nadużywanie dożylnego stosowania produktu leczniczego Lefisyo może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, na przykład sepsy, zapalenia żył i zatorowości płucnej, a nawet zgonu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lefisyo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych klinicznych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Kontrolne testy antydopingowe

Stosowanie produktu leczniczego Lefisyo może powodować pozytywne wyniki kontrolnych testów antydopingowych. Ponadto niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Lefisyo jako substancji dopingującej może powodować zagrożenia dla zdrowia.

Produkt leczniczy Lefisyo zawiera sodu benzoosan.

Produkt leczniczy zawiera 0,3 mg benzoesanu sodu w każdym ml.

Produkt leczniczy Lefisyo zawiera sól.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zarówno interakcje farmakodynamiczne, jak i farmakokinetyczne mogą mieć wpływ na działanie lewometadonu. Ponadto, w zależności od objawów klinicznych, w przypadku interakcji opisanych w niniejszym punkcie może być konieczne dostosowanie dawki lewometadonu i (lub) jednocześnie stosowanego leku.

Przeciwwskazane są następujące skojarzenia (patrz punkt 4.3):

- W przypadku przyjmowania przez pacjenta inhibitorów MAO w okresie ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem stosowania opioidów (np. petydyna) obserwowano zagrażające życiu działanie (zarówno depresyjne, jak i pobudzające pod względem objawów) na ośrodkowy układ nerwowy, czynność układu oddechowego i krążenia. Takich reakcji nie można wykluczyć dla lewometadyny.
- U pacjentów uzależnionych od heroiny lub u pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego metadonem pentazocyna i buprenorfina mogą powodować zespół odstawienia. Nie wolno stosować buprenorfiny wcześniej niż przed upływem 20 godzin od odstawienia produktu leczniczego Lefisyo.

W przypadku stosowania lewometadonu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi należy uwzględnić następujące interakcje:

Może wystąpić wzajemne nasilenie działania na ośrodkowy układ nerwowy i układ oddechowy w przypadku jednoczesnego stosowania lewometadonu z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i układ oddechowy, na przykład z

- Silnymi lekami przeciwbólowymi (w tym opiaty)
- Alkoholem (patrz punkt 4.4)

- Pochodnymi fenotiazyny
- Barbituranami i innymi tabletkami nasennymi lub lekami narkotycznymi
- Trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnym

Uspokajające produkty lecznicze, takie jak benzodiazepiny lub pokrewne substancje czynne: Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne substancje czynne, zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Gabapentynoidy: Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

Działanie lewometadonu może się nasilić z powodu stosowania przeciwnadciśnieniowych substancji czynnych, takich jak:

- Rezerpina
- Klonidyna
- Urapidyl
- Prazosyna

Stężenie lewometadonu w osoczu może ulec zwiększeniu, a czas trwania działania może się wydłużyć w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych i substancji hamujących metabolizm enzymatyczny lewometadonu w wątrobie (układ cytochromu P450), takich jak:

- Cymetydyna
- Leki przeciwgrzybicze (np. itraconazol, ketokonazol, worykonazol, flukonazol)
- Antybiotyki makrolidowe
- Leki przeciwartmyczne
- Środki antykoncepcyjne
- Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), takie jak sertralina, fluwoksamina, fluoksetyna i paroksetyna)
- Cyprofloksacyna.

Kannabidiol: Jednoczesne podawanie kannabidiolu może prowadzić do zwiększenia stężenia metadonu w osoczu.

Może wystąpić zmniejszenie stężenia lewometadonu w osoczu i skrócenie czasu jego działania przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych i substancji nasilających metabolizm enzymatyczny lewometadonu w wątrobie, takich jak:

- Karbamazepina
- Fenobarbital
- Fenytoina
- Ryfampicyna
- Dziurawiec zwyczajny
- Spironolakton
- Kwas fusydowy
- Flunitrazepam
- Efawirenz
- Newirapina
- Nelfinawir
- Rytonawir
- Amprenawir

Istnieje możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Zaleca się również ściśle monitorowanie stanu pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedawkowania, stosowania zbyt małej dawki leku i objawów odstawienia oraz odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku stosowania lewometadonu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi lub substancjami, które są metabolizowane przez enzymy wątrobowe lub mogą wpływać

na wiązanie z białkami (lewometadon wiąże się głównie z alfa-kwaśną glikoproteina oraz albuminami, patrz punkt 5.2), jak również po przerwaniu stosowania takich produktów leczniczych lub substancji.

Na przykład, po jednoczesnym stosowaniu przeciwwirusowych produktów leczniczych, zgłaszano zmniejszenie (didanozyna i stawudyna) lub zwiększenie (zydowudyna) stężenia przeciwwirusowych substancji czynnych w osoczu przy niezmiennym stężeniu lewometadonu w osoczu. U tych pacjentów wymagane jest ściśle monitorowanie pod kątem odpowiedniej odpowiedzi klinicznej lub objawów przedmiotowych toksyczności.

Serotonergiczne produkty lecznicze:

Zespół serotonergiczny może wystąpić podczas jednoczesnego podawania metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) z petydyną, inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i produktami leczniczymi działającymi serotonergicznie, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie lewometadonu w okresie ciąży jest dopuszczalne wyłącznie, gdy jest to ściśle wskazane, i musi temu towarzyszyć odpowiedni nadzór, najlepiej w specjalistycznym ośrodku medycznym. Przewlekłe stosowanie w okresie ciąży może spowodować tolerancję i uzależnienie u płodu, jak również objawy odstawienia, depresję oddechową i niską masę ciała u noworodka.

Brak danych z badań prospektywnych dotyczących podawania lewometadonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nad stosowaniem metadonu dostarczyły dowodów na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zminimalizowania uszkodzenia płodu należy zapewnić odpowiednią substytucję i zapobieganie objawom odstawienia w okresie ciąży.

Zmniejszenie dawki lub odstawienie leku w okresie ciąży musi być zawsze przeprowadzane przy starannym monitorowaniu stanu matki i wyłącznie po wnikliwym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Z uwagi na potencjalną indukcję enzymatyczną w okresie ciąży konieczne może być zwiększenie dawki produktu leczniczego u niektórych kobiet w okresie ciąży w przypadku zaobserwowania objawów odstawienia, na podstawie danych klinicznych dotyczących farmakokinetyki metadonu. Mając na względzie dobrostan płodu, wskazane może być podzielenie dawki dobowej w celu uniknięcia wysokich stężeń szczytowych w osoczu oraz kompensowania przyspieszonego rozkładu lewometadonu, a tym samym zapobiegania objawom odstawienia.

Lewometadon przenika przez barierę łożyskową i, podawany przed porodem lub podczas porodu, może prowadzić do depresji oddechowej u noworodka. Około 60–80% noworodków wymaga leczenia w warunkach szpitalnych z powodu noworodkowego zespołu abstynencyjnego. W przypadku noworodka odstawienie leku musi zostać przeprowadzone w odpowiednim oddziale intensywnej opieki pediatrycznej, ponieważ przewlekłe leczenie lewometadonem może prowadzić do wystąpienia tolerancji i uzależnienia u płodu, jak również do wystąpienia u noworodka objawów odstawiennych wymagających leczenia. Konieczne może być dostosowanie dawki (zwłaszcza zmniejszenie dawki) w ciągu 1–2 tygodni po porodzie.

Dzieci, których matki otrzymywały terapię substytucyjną metadonem, miały porównywalnie mniejszą masę ciała i mniejszy obwód głowy niż dzieci, które nie były ekspozowane na działanie leku. Ponadto, u dzieci ekspozowanych na działanie metadonu w okresie prenatalnym obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia ucha środkowego, jak również objawy neurologiczne z zaburzeniami słuchu, opóźnieniem rozwoju psychicznego i ruchowego oraz nieprawidłowości w obrębie gałki ocznej. Przypuszcza się, że istnieje związek z większym ryzykiem wystąpienia

zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej (ang. *Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS).

Karmienie piersią

Lewometadon przenika do mleka ludzkiego w niewielkim stężeniu.

Podczas podejmowania decyzji o zaleceniu karmienia piersią podczas stosowania lewometadonu należy wziąć pod uwagę kliniczną poradę specjalistyczną i rozważyć, czy kobieta otrzymuje stałą dawkę podtrzymującą metadonu i czy nadal stosuje jakiegokolwiek nielegalne substancje. Jeśli rozważane jest karmienie piersią, dawka lewometadonu powinna być możliwie jak najmniejsza. Lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni doradzać kobietom karmiącym piersią, aby obserwowały niemowlę w kierunku wystąpienia sedacji i trudności w oddychaniu oraz aby w razie ich wystąpienia zwracały się po natychmiastową pomoc medyczną. Chociaż ilość lewometadonu przenikająca do mleka matki nie jest wystarczająca do pełnego zahamowania objawów odstawienia u niemowląt karmionych piersią, może ona złagodzić nasilenie zespołu abstynencji noworodków. Jeżeli konieczne jest przerwanie karmienia piersią, należy to robić stopniowo, ponieważ nagłe odstawienie od piersi może nasilić objawy odstawienia u niemowlęcia.

Płodność

Nie wydaje się, aby metadon zaburzał płodność u kobiet. Badania z udziałem mężczyzn otrzymujących leczenie podtrzymujące metadonem wykazały, że metadon obniża poziom testosteronu w surowicy i znacznie zmniejsza objętość ejakulatu i ruchliwość plemników. Liczebność plemników w tej grupie była dwukrotnie większa niż w grupie kontrolnej z powodu zmniejszonej ilości płynu nasiennego na ejakulację u mężczyzn otrzymujących leczenie metadonem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Lefisyo, nawet stosowany w zamierzony sposób, może zmieniać reakcje pacjenta w sposób zaburzający zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to w szczególności interakcji z alkoholem.

Decyzja o zdolności prowadzenia pojazdów musi zostać podjęta w każdym indywidualnym przypadku przez lekarza prowadzącego, biorąc pod uwagę indywidualną odpowiedź pacjenta i określoną dawkę.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następujących kategorii:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniej profilaktyki znanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów (takich jak zaparcia).

Często na początku leczenia substytucyjnego występują objawy odstawienia opiatów. Objawy te obejmują lęk, jadłowstręt, mimowolne i szybkie ruchy, skurcze jelit, depresja, biegunka, wymioty, gorączka, naprzemiennie dreszcze i uderzenia gorąca, ziewanie, gęsia skórka, zmniejszenie masy ciała, tachykardia, katar, kichanie, zwężenie źrenic, rozdrażnienie, senność, ból fizyczny, omdlenie, nadmierne pocenie się, zwiększone łzawienie, nudności, niepokój ruchowy, skurcze brzucha i drżenie.

Inne możliwe działania niepożądane:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często do często:

Utrata apetytu.

Częstość nieznana:
Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często do często:
Euforia i dysforia.
Częstość nieznana:
Uzależnienie.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często do często:
Zawroty głowy, sedacja, stan splątania, dezorientacja, ból głowy, bezsenność, niepokój ruchowy.

Zaburzenia oka

Niezbyt często do często:
Nieostre widzenie.

Zaburzenia serca

Niezbyt często do często:
Kołatanie serca, bradykardia.
Rzadko do bardzo rzadko:
Arytmia serca (omdlenie), zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko do bardzo rzadko:
Śączące krwawienie (krwotok), niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia, wstrząs.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często do często:
Depresja oddechowa.
Rzadko do bardzo rzadko:
Zatrzymanie oddechu.
Częstość nieznana:
Zespół ośrodkowego bezdechu sennego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często do często:
Wymioty, nudności, suchość w ustach, zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często do często:
Dyskineza dróg żółciowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często do często:
Pokrzywka i inne rodzaje wysypki, świąd.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często do często:
Zmniejszona objętość moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często do często:
Zmniejszone libido i (lub) obniżona potencja (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często do często:

Napady pocenia się, zmęczenie, osłabienie, obrzęki.

Rzadko do bardzo rzadko:

Uderzenia gorąca.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem do

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Fax: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W szczególności u pacjentów nietolerujących opiatów (przede wszystkim u dzieci) wystąpić może zagrażające życiu zatrucie, także w przypadku dawek mniejszych niż standardowe dawki podawane w terapii substytucyjnej. U dzieci w wieku do 5 lat zatrucie może wystąpić począwszy od około 0,5 mg lewometadonu, u starszych dzieci począwszy od około 1,5 mg, a u dorosłych począwszy od około 10 mg lewometadonu.

Zalecane jest zmniejszenie dawki, jeżeli pacjenci wykazują objawy podmiotowe i przedmiotowe nadmiernego działania lewometadonu, charakteryzujące się takimi zaburzeniami jak „uczucie wesołości”, zaburzona zdolność koncentracji, senność i możliwe zawroty głowy podczas stania.

Przedawkowanie charakteryzuje się depresją oddechową (oddech Cheyne-Stokesa, cyjanoza), nadmierną sennością z tendencją do zaburzeń świadomości, a nawet śpiączką, zwężeniem źrenic, zwiótnieniem mięśni szkieletowych, wilgotną skórą oraz czasami bradykardią i niedociśnieniem tętniczym. Zaobserwowano przypadki hipoglikemii.

Ciężkie zatrucie może powodować zatrzymanie oddechu, niewydolność krążenia, zatrzymanie akcji serca i zgon.

Po przedawkowaniu metadonu obserwowano występowanie toksycznej leukoencefalopatii.

Należy natychmiast wdrożyć natychmiastową pomoc na oddziale ratunkowym lub, jeśli to konieczne, oddziale intensywnej opieki medycznej (np. intubacja i wentylacja). Do leczenia objawów zatrucia można użyć specyficznych antagonistów receptora opiatowego (np. naloksonu). Poszczególne antagoniści receptora opiatowego różnią się od siebie w zakresie dawkowania (patrz informacja wytwórcy!). W szczególności należy wziąć pod uwagę, że lewometadon może mieć długotrwałe działanie depresyjne na układ oddechowy (do 75 godzin), podczas gdy antagoniści receptora opiatowego działają znacznie krócej (od 1 do 3 godzin). Dlatego też w momencie zmniejszenia skutków działania antagonistów mogą być konieczne ponowienie wstrzyknięcia. Konieczne może być podjęcie kroków zapobiegających utracie temperatury ciała i uzupełnienie objętości krwi.

W przypadku doustnego zatrucia lewometadonem płukanie żołądka można przeprowadzić tylko po podaniu antagonisty. Szczególnie ważne jest zabezpieczenie dróg oddechowych poprzez intubację w przypadku płukania żołądka, jak i przed podaniem antagonistów (możliwe wystąpienie wymiotów). W leczeniu zatruc nie wolno stosować alkoholu, barbituranów, bemegridu, fenotiazyny i skopolaminy.

Lewometadon nie podlega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy; leki stosowane w leczeniu zaburzeń uzależnieniowych; leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów
Kod ATC: N07BC05.

Lewometadonu chlorowodorek jest w pełni syntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym, zasadową pochodną difenylometanu strukturalnie pochodzącą od morfiny.

Lewometadon jest enancjomerem R(-) metadonu. Enancjomer S(+) odpowiada jedynie za 1/50 działania przeciwbólowego enancjomeru R(-). Działanie kliniczne lewometadonu w leczeniu uzależnienia od opiatów (opiodów) oparte jest na dwóch mechanizmach: Z jednej strony lewometadon, jako syntetyczny agonista receptorów opioidowych, wywołuje działanie podobne do działania morfiny, które może hamować objawy odstawienia u osób uzależnionych od opiatów (opiodów). Z drugiej strony, zależnie od dawki i czasu trwania terapii substytucyjnej, przewlekłe stosowanie doustne lewometadonu może prowadzić do tolerancji, która blokuje działanie pozajelitowo podanych opiatów, subiektywnie postrzegane jako działanie euforyczne ("pobudzenie").

Działanie terapii substytucyjnej zaczyna się po 1–2 godzinach od podania doustnego i w przypadku podania pojedynczej dawki trwa od 6 do 8 godzin. Po podaniu wielokrotnym czas działania jest przedłużony do 22–48 godzin z uwagi na osiągnięcie równowagi farmakokinetycznej, dlatego wystarczające jest podanie raz na dobę.

Lewometadon, jako agonista receptora opioidowego, wywołuje długotrwałą depresję oddechową, która osiąga maksimum po 4 godzinach i może trwać do 75 godzin. Poza działaniem typowym dla opioidów, jak sedacja, euforia i zwężenie źrenic, działanie farmakologiczne lewometadonu obejmuje bradykardię, niedociśnienie tętnicze krwi, zwężenie oskrzeli i zmniejszenie objętości moczu. Długotrwałe stosowanie lewometadonu powoduje również uzależnienie, podobne do uzależnienia od heroiny i morfiny.

Wydłużenie odstępu QT

Badania kliniczne z udziałem 39 pacjentów wykazały, że zmiana leczenia z metadonu na lewometadon powoduje skrócenie skorygowanego odstępu QT oraz że lewometadon ma lepszy profil bezpieczeństwa dla serca. Badania obejmujące pacjentów o powolnym metabolizmie z udziałem CYP2B6 wykazują, że ryzyko wydłużenia QTc u tych pacjentów może być zwiększone z powodu opóźnionego rozkładu enancjomeru (S)+ zawartego w racemacie metadonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewometadon jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi średnio około 82%.

Dystrybucja

W przypadku doustnej dawki dobowej 30 mg stężenie lewometadonu w osoczu w stanie stacjonarym jest osiągane w ciągu 4 do 5 dni. Substancja ma względnie dużą objętość dystrybucji wynoszącą od 3 do 4 l/kg. Oznacza to, że dochodzi do kumulacji wysoce lipofilnej substancji w znacznych ilościach w tkankach obwodowych, tłuszczu, mięśniach i skórze. Około 85% leku wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną alfa-glikoproteiną i albuminą.

Lewometadon przenika do mleka ludzkiego i przez barierę łożyskową. Stężenie we krwi pępowinowej jest mniejsze niż stężenie w osoczu matki. Nie istnieje żadna korelacja między stężeniem w osoczu matki i (lub) we krwi pępowinowej a poziomem płynu owodniowego.

Metabolizm

N-demetylacja lewometadonu zachodzi przy udziale izoenzymów CYP, w tym CYP3A4, 2D6, 2B6 i 2C19.

Do chwili obecnej zidentyfikowano 32 metabolity metadonu. Jednak dwa farmakologicznie czynne metabolity stanowią tylko 2% podanej dawki. Metadon i jego metabolity kumulują się głównie w płucach, wątrobie, nerkach, śledzionie i mięśniach.

Eliminacja

Metadon i jego metabolity wydalone są przez nerki i z żółcią. Wydalanie przez nerki, które ściśle zależy od wartości pH, jest główną drogą w przypadku dużych dawek; w przypadku podania leku w dawce większej niż 160 mg około 60% jest wydalone jako niezmieniony metadon. Od 10 do 45% całkowitej odzyskanej ilości jest wydalone z żółcią.

Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu podlega znacznej zmienności osobniczej (od 14 do 55 godzin). Wydłuża się w przypadku przyjmowania leku przez dłuższy okres czasu, u osób w podeszłym wieku i w przypadku przewlekłych chorób wątroby.

Lewometadon nie podlega dializie. Jednakże w przypadku bezmoczności nie występuje ryzyko kumulacji, ponieważ w tym przypadku substancja czynna jest usuwana jedynie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła

W przypadku ostrego zatrucia zgon następuje na skutek zatrzymania oddechu. Wartości LD50 lewometadonu po podaniu dożylnym mieszczą się w zakresie od 13,6 do 28,7 mg/kg u myszy i 8,7 mg/kg u szczurów.

Głównymi narządami docelowymi u zwierząt laboratoryjnych po podaniu podprzewlekłym i przewlekłym były układ oddechowy (depresja oddechowa) i wątroba (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, przerost komórek wątroby, eozynofilowe zmiany cytoplazmatyczne).

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Badania in vitro i in vivo prowadzone nad genotoksycznością metadonu dały sprzeczne wyniki wskazując na niewielkie działanie klastogenne. Obecnie nie można ocenić ryzyka przy zastosowaniu klinicznym. Długotrwałe badania prowadzone na szczurach i myszach nie wykazały dowodów na działanie rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na rozród

Lewometadon nie został wystarczająco zbadany. W celu dokonania oceny leku można wykorzystać informacje na temat D- i L-metadonu.

U szczurów podawanie metadonu przez 5 dni w dawce 20 mg/kg/dobę powodowało zmniejszenie masy prostaty, pęcherzyków nasiennych i jąder. U potomstwa samców leczonych metadonem (do 38 mg/kg/dobę) obserwowano zwiększenie umieralności noworodków (do 74%).

Potomstwo samic szczurów uzależnionych od metadonu wykazywało opóźnienie rozwoju mózgu po urodzeniu, mniejszą masę ciała i zwiększoną śmiertelność po urodzeniu. Doustne podawanie metadonu szczurom między 14. a 19. dniem ciąży prowadziło do znaczącego zmniejszenia stężenia testosteronu we krwi u potomstwa płci męskiej (możliwy jest antagonizm z naloksonem).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol

Sodu benzoesan (E 211)

Kwas cytrynowy jednowodny

Woda, oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego 90 dni, o ile był przechowywany w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczone roztwory z sokiem owocowym (np. sokiem pomarańczowym lub syropem malinowym) lub wodą pitną do natychmiastowego zastosowania nadają się do użycia w ciągu 7 dni, o ile były przechowywane w temperaturze poniżej 25°C.

Roztwory rozcieńczone wodą pitną lub konserwowanymi i lepкими rozcieńczalnikami do stosowania w domu nadają się do użycia w ciągu 3 miesięcy, o ile były przechowywane w temperaturze poniżej 25°C. Preparat do stosowania w domu należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego (typu III), zamknięta zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci (PP) z polietylenową wkładką i pierścieniem umożliwiającym stwierdzenie naruszenia w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

100 ml, 500 ml i 1000 ml roztworu doustnego

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Uwaga dla aptek

Produkt leczniczy Lefisyo, gdy jest przeznaczony do stosowania w domu, można rozcieńczyć wodą pitną w proporcji 1:2 (jedna część produktu leczniczego Lefisyo i dwie części wody) lub konserwowanymi i lepкими rozcieńczalnikami w proporcji 1:1.

Jeśli produkt leczniczy Lefisyo jest przepisany do stosowania w domu, jest pakowany w dawki dobowe i opatrywany etykietą. Pacjent otrzymuje swoje dawki dobowe w aptece i przyjmuje je jako dawki doustne zgodnie z zaleceniami lekarza.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
1000 Ljubljana
Słowenia
Tel.: +386 70 390 711
Fax: + 386 5191 116
e-mail: info@innfarm.si

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27418

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.10.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.06.2023