

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levomentis, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 25 mg lewomepromazyny (*Levomepromazinum*), co odpowiada 33,8 mg lewomepromazyny maleinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletka powlekana zawiera 51,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane okrągłe, obustronnie wypukłe, gładkie, białe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levomentis jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii;
- w leczeniu innych chorób psychicznych przebiegających z pobudzeniem ruchowym lub psychoruchowym, jako leczenie wspomagające w upośledzeniu umysłowym;
- w leczeniu zespołów lękowych - w małych dawkach, w pojedynczej wieczornej dawce w zaburzeniach snu;
- w leczeniu bólu przewlekłego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy zaczynać od małych dawek, które później można stopniowo zwiększać w zależności od tolerancji pacjenta na lek. Po osiągnięciu poprawy dawkę należy zmniejszyć do ustalonej indywidualnie dawki podtrzymującej. Odstawienie leku należy przeprowadzić stopniowo zmniejszając dawkę.

- W schizofrenii i innych psychozach dawka początkowa wynosi 25 do 50 mg (1 do 2 tabletek powlekanych) na dobę w dwóch dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć podając od 150 do 250 mg na dobę (stosowanych w 2 lub 3 dawkach podzielonych), a następnie po uzyskaniu efektów leczenia dawkę można zmniejszyć do dawki podtrzymującej.
- W przypadku zwalczania bólu dawka powinna być również zwiększana stopniowo, poczynając od 25 do 75 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 150 mg dla pacjentów ambulatoryjnych i 300 mg dla pacjentów hospitalizowanych.

W razie zamieniania produktu Levomentis na inny produkt leczniczy zawierający lewomepromazynę, należy upewnić się, że dawki są równoważne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się stosowanie najniższej skutecznej dawki oraz stopniowe jej zwiększanie, ponieważ osoby w podeszłym wieku są znacznie bardziej podatne na działania niepożądane lewomepromazyny (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby lub nerek

Zaleca się stosowanie najniższej skutecznej dawki oraz stopniowe jej zwiększanie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Biorąc pod uwagę pozapiramidowe działania niepożądane i późną dyskinezę po leczeniu klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, lewomepromazyna nie jest zalecana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki powlekane najłatwiej przyjmować popijając szklanką wody, podczas jedzenia lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lewomepromazynę) lub na inne pochodne fenotiazyny albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować w przypadkach:
 - złośliwego zespołu neuroleptycznego,
 - jaskry z wąskim kątem przesączania,
 - retencji moczu,
 - choroby Parkinsona,
 - stwardnienia rozsianego,
 - miastonii (*myasthenia gravis*),
 - porażenia połowiczego,
 - ciężkiej kardiomiopatii (niewydolność serca),
 - ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
 - istotnej klinicznie hipotonii,
 - chorób układu krwiotwórczego i zaburzeń szpiku kostnego (w tym agranulocytozy) oraz porfirii,
 - guza chromochłonnego (*pheochromocytoma*).
- Nie podawać jednocześnie z lekami hipotensyjnymi oraz inhibitorami MAO.
- Nie podawać przy przedawkowaniu środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (alkohol, środki do znieczulenia ogólnego, leki nasenne) oraz w przypadku wystąpienia urazu mózgu lub poważnego zmniejszenia stopnia świadomości (np. przy zatruciach lekami).
- Nie stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Nie należy podawać lewomepromazyny dzieciom poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie lewomepromazyny należy natychmiast przerwać, jeśli wystąpi jakakolwiek reakcja wynikająca z nadwrażliwości.

Podczas ciąży lewomepromazynę można stosować wyłącznie po starannym oszacowaniu ryzyka i korzyści (patrz punkt 4.6).

Należy unikać podawania produktu leczniczego u pacjentów z wysokim ryzykiem przypadkowego lub zamierzonego przedawkowania.

Jednoczesne stosowanie lewomepromazyny ze środkami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, lekami przeciwcholinergicznymi wymaga dużej ostrożności (patrz również punkt 4.5).

Lewomepromazyna może być toksyczna u pacjentów wrażliwych na działanie przeciwcholinergiczne, np. u osób w podeszłym wieku, u chorych z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego lub z parkinsonizmem.

Przed rozpoczęciem leczenia i w czasie terapii lewomepromazyną zaleca się regularną kontrolę następujących parametrów:

- ciśnienie tętnicze krwi (zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami krążenia i u osób ze skłonnością do hipotonii),
- wyniki podstawowych laboratoryjnych badań biochemicznych charakteryzujące czynność wątroby (szczególnie u pacjentów z istniejącym już zaburzeniem czynności wątroby),
- morfologia krwi z rozmazem (w przypadku gorączki, zapalenia gardła lub podejrzenia leukopenii lub agranulocytozy; na początku leczenia i w czasie długotrwałej terapii lewomepromazyną),
- EKG (zwłaszcza u osób z chorobami układu krążenia i pacjentów w podeszłym wieku),
- pomiar stężenia potasu w surowicy; poziomy elektrolitów powinny być okresowo monitorowane i korygowane w razie potrzeby, zwłaszcza w przypadku długotrwałego podawania leku.

Zaleca się dużą ostrożność podczas leczenia lewomepromazyną, jeżeli podczas wywiadu lekarskiego stwierdzono u pacjentów choroby układu krążenia, a szczególnie u osób w podeszłym wieku oraz u osób z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami przewodzenia, zaburzeniami rytmu serca, zespołem wydłużonego odstępu QT lub zaburzeniami krążenia. Przed rozpoczęciem leczenia lewomepromazyną należy wykonać EKG, aby wykluczyć ewentualną chorobę serca, która mogłaby stanowić przeciwwskazanie do takiego leczenia.

Podobnie jak w przypadku innych fenotiazyn, podczas stosowania lewomepromazyny opisywano występowanie przypadków wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca i bardzo rzadko arytmie typu *torsade de pointes*. Wiadomo, że neuroleptyki mogą powodować wydłużenie odstępu QT zależnie od dawki. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze znaczną bradykardią, wrodzonym lub rodzinnym zespołem wydłużonego odstępu QT lub stosujących równocześnie inne leki wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia fenotiazyną, a także w czasie trwania terapii należy wyróżnić zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia i hipomagnezemia), gdyż zwiększają ryzyko złośliwych niemierności (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism* - VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lewomepromazyną należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Jeśli w czasie leczenia przeciwpsychotycznego z użyciem antagonistów receptora dopaminowego (jak lewomepromazyna) wystąpi hipertermia, zawsze należy wykluczyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. *neuroleptic malignant syndrome* - NMS). NMS jest chorobą zagrażającą życiu cechującą się następującymi objawami: sztywność mięśni, wysoka gorączka, zmiany stanu świadomości (np. splątanie lub katatonia), zaburzenia wegetatywnego układu nerwowego (niestabilny puls lub ciśnienie krwi, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, nadmierna potliwość). W razie pojawienia się opisanych objawów należy natychmiast przerwać podawanie lewomepromazyny.

Obserwowano tolerancję na sedatywne działanie fenotiazyn i tolerancję krzyżową między różnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Tolerancja może tłumaczyć objawy występujące po nagłym odstawieniu wysokich dawek lub po długotrwałym leczeniu fenotiazynami. Do objawów występujących wówczas należą: nawrót objawów psychotycznych, nudności, wymioty, bóle głowy, drżenie, poty, tachykardia, bezsenność, niepokój ruchowy, pobudzenie. Ze względu na możliwość wystąpienia tolerancji na fenotiazyny, nie wolno nagle przerywać leczenia, lecz zawsze należy stopniowo zmniejszać dawkę lewomepromazyny.

Wiele leków przeciwpsychotycznych, między innymi lewomepromazyna, obniża próg drgawkowy i powoduje wystąpienie w zapisie EEG zmian padaczkopodobnych. W związku z tym u osób chorych na padaczkę w okresie zwiększania dawki lewomepromazyny konieczna jest staranna kontrola kliniczna stanu zdrowia oraz kontrola zapisu EEG.

Stosowanie lewomepromazyny w wysokich (względnie lub bezwzględnie) dawkach może powodować wystąpienie niepożądanych działań pozapiramidowych. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie lewomepromazyny może wiązać się z wystąpieniem nieodwracalnej dyskinezy. Podczas długotrwałego leczenia może rozwinąć się późna dyskineza, (prawdopodobnie proporcjonalnie do skumulowanej łącznej dawki), nawet po zakończeniu farmakoterapii. Typowe objawy

obejmują rytmiczne, mimowolne ruchy języka, twarzy, ust lub szczęk, czasami również z towarzyszącymi mimowolnymi ruchami kończyn. Objawy te mogą utrzymywać się kilka miesięcy lub nawet lat, a u niektórych pacjentów mają charakter nieodwracalny. Po ujawnieniu się pierwszych objawów wskazujących na późną dyskinezę, należy rozważyć korzyści płynące z dalszej terapii względem ryzyka rozwoju nieodwracalnej późnej dyskinezy. Jeśli kontynuacja terapii jest konieczna, należy pamiętać, że leki przeciwpsychotyczne mogą maskować objawy dyskinezy.

Stosowanie lewomepromazyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby wymaga szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko kumulacji leku i działania toksycznego. Podczas leczenia pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, niewydolnością nerek lub serca, niedoczynnością tarczycy, niewydolnością oddechową, udarem, cukrzycą oraz u osób w podeszłym wieku i u chorych na padaczkę, należy zachować szczególną ostrożność i stosować najniższą skuteczną dawkę lewomepromazyny.

Cholestatyczna reakcja hepatotoksyczna przypominająca żółtaczkę indukowaną podawaniem chloropromazyny, może wystąpić również po zastosowaniu innych pochodnych fenotiazyny. Zależy to od indywidualnej wrażliwości pacjenta. Zaburzenia tego typu całkowicie ustępują po odstawieniu fenotiazyn. Dlatego w trakcie długotrwałego podawania konieczne jest regularne przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby

U niektórych pacjentów leczonych fenotiazynami opisywano występowanie przypadków agranulocytozy i leukopenii. Mimo, że występują one rzadko, przed rozpoczęciem podawania lewomepromazyny oraz podczas długotrwałego leczenia fenotiazynami zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi.

Nie należy spożywać napojów alkoholowych podczas stosowania lewomepromazyny oraz po zakończeniu jej stosowania, do czasu, gdy utrzymuje się jej działanie farmakologiczne (tj. zazwyczaj przez 4-5 dni od zakończenia leczenia).

Suchość w jamie ustnej podczas długotrwałego leczenia lewomepromazyną może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej, dlatego zaleca się starannie myć zęby pastą z fluorem, co najmniej dwa razy dziennie.

Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku, u których występuje otępienie

Wyniki dwóch obserwacji klinicznych przeprowadzonych na licznych grupach pacjentów wskazują, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych lekami przeciwpsychotycznymi występuje nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy osób nieleczonych. Brak wystarczających danych umożliwiających dokładne oszacowanie wielkości tego ryzyka, a przyczyna zwiększonego ryzyka jest nieznana. Lewomepromazyny nie należy stosować do leczenia zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

Należy wziąć pod uwagę hipotensyjne działanie lewomepromazyny u osób w podeszłym wieku (szczególnie z otępieniem), ponieważ osoby w wieku podeszłym są bardziej podatne na hipotonię ortostatyczną i bardziej wrażliwe na przeciwoholinergiczne i sedatywne działania pochodnych fenotiazyny. Ponadto osoby takie wykazują nadmierną skłonność do występowania objawów pozapiramidowych, dlatego jest szczególnie ważne by leczenie lewomepromazyną rozpoczynać od podawania niskich dawek początkowych i stopniowo zwiększać je w miarę potrzeby i zależnie od stanu pacjenta. Podobnej ostrożności wymaga podawanie lewomepromazyny pacjentom osłabionym, z niewydolnością serca lub niektórymi chorobami serca. Po podaniu pierwszej dawki lewomepromazyny pacjent powinien poleżeć przez około pół godziny, aby uniknąć wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Jeśli po przyjęciu każdej kolejnej dawki lewomepromazyny często występują zawroty głowy, wówczas zaleca się pacjentowi leżenie w łóżku.

Udar

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych w populacji osób w podeszłym wieku z otępieniem i leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi zaobserwowano 3-krotny wzrost ryzyka zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów. Lewomepromazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych lewomepromazyną obserwowano hiperglikemię lub nietolerancję glukozy. Pacjenci z ustaloną diagnozą cukrzycy lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy, którzy rozpoczynają leczenie, powinni uzyskać odpowiednie monitorowanie glikemii podczas leczenia (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podczas leczenia lewomepromazyną może wystąpić: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK, ang. *creatinine phosphokinase*), mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Wszystkie te objawy wskazują na rozwój NMS (patrz powyżej) i w przypadku ich wystąpienia należy natychmiast przerwać podawanie lewomepromazyny, jak również, gdy podczas leczenia wystąpi wysoka gorączka niejasnego pochodzenia nawet przy braku jawnych objawów klinicznych NMS. Jeśli po ustąpieniu NMS stan pacjenta nadal wymaga leczenia przeciwpsychotycznego należy bardzo ostrożnie dokonać wyboru leku.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Levomentis zawiera 51,2 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletkce. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować lewomepromazyny łącznie z:

- Lekami przeciwnadciśnieniowymi (ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotonii).
- Inhibitorami MAO (ze względu na możliwość przedłużonego działania lewomepromazyny i nasilenia działań niepożądanych).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lewomepromazyny razem z:

- Lekami o działaniu przeciwocholinergicznym (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H₁, niektóre leki przeciwparkinsonowe, atropina, skopolamina, sukcyńlocholina), ponieważ może się nasilać działanie antycholinergiczne skutkujące niedrożnością porażenną, retencją moczu, jaskrą. Po podawaniu jednocześnie ze skopolaminą zaobserwowano występowanie objawów pozapiramidowych.
- Lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leki opioidowe, środki do znieczulenia ogólnego, leki przeciwlękowe, sedatywno-nasenne, uspokajające, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), ze względu na nasilenie działania lewomepromazyny na ośrodkowy układ nerwowy.
- Lekami o działaniu pobudzającym na ośrodkowy układ nerwowy (np. pochodne amfetaminy), ponieważ ich działanie zostaje osłabione.
- Lewodopą, ponieważ jej działanie zostaje osłabione.
- Doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ponieważ zmniejsza się skuteczność tych leków, co może doprowadzić do wystąpienia hiperglikemii.
- Lekami wydłużającymi odstęp QT w zapisie EKG - niektóre leki przeciwaritmiczne, metadon, chinolony (np. moksyflokscyna), antybiotyki makrolidowe (erytromycyna), niektóre azolowe leki przeciwgrzybicze, cyzapryd, niektóre leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, tiorydazyna, sertindol), niektóre leki przeciwhistaminowe, pośrednio leki moczopędne prowadzące do hipokaliemii, meflochina, lit: ponieważ działanie takie może się pogłębić i (lub) może to zwiększać częstość występowania przypadków arytmii.
- Dilewalolem, ponieważ poprzez wzajemne hamowanie metabolizmu ich działanie ulega nasileniu, a podczas jednoczesnego ich stosowania może okazać się konieczne zmniejszenie dawki jednego lub obu substancji. Nie można wykluczyć wystąpienia przypadków takiej samej interakcji z innymi lekami beta-adrenolitycznymi.
- Lekami o działaniu fotouczulającym, ponieważ może się nasilić uczulenie na światło.
- Lekami zawierającymi związki litu, z uwagi na zwiększenie ryzyka neurotoksycznych działań niepożądanych.

- Deferoksamina - zaobserwowano, że jednoczesne podawanie deferoksaminy i prochlorperazyny indukuje przemijającą encefalopatię metaboliczną, charakteryzującą się utratą przytomności przez 48 do 72 godzin. Możliwe jest, że tak się stanie w przypadku lewomepromazyny, ponieważ ma ona wiele działań farmakologicznych prochlorperazyny.

Inne:

- Alkohol: zwiększa się działanie hamujące obu związków na ośrodkowy układ nerwowy, a także zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych objawów niepożądanych.
- Lewomepromazyna jest metabolizowana przez enzym 2D6 cytochromu P450, dlatego wszystkie substancje wykorzystujące ten sam szlak metaboliczny mogą wzajemnie zakłócać swój metabolizm podczas równoczesnego stosowania. Lewomepromazyna może hamować metabolizm tych leków i *vice versa*. Dotyczy to m.in.: chinidyny, leków przeciwdepresyjnych (np. wenlafaksyna, paroksetyna, fluoksetyna, klomipramina) oraz kodeiny.
- Należy unikać równoczesnego podawania produktu z innymi agonistami receptora dopaminowego (np. bromokryptyna, kabergolina).
- Nie należy stosować adrenaliny (epinefryny) u pacjentów, u których przedawkowano neuroleptyki.
- Jednoczesne podawanie witaminy C zmniejsza niedobór tej witaminy występujący u pacjentów leczonych lewomepromazyną.
- Lewomepromazyna może wpływać na wchłanianie innych substancji, ponieważ spowalnia opróżnianie żołądka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Lewomepromazyna przenika przez łożysko. Brak danych pozwalających na pełne i jednoznaczne ustalenie bezpieczeństwa stosowania lewomepromazyny podczas ciąży.

Podczas badań nad stosowaniem haloperydolu u szczurów i królików w późnym okresie ciąży, obserwowano zaburzenia behawioralne dotyczące uczenia się oraz zaburzenia motoryczne. Nie można wykluczyć, że ten efekt wystąpi po wszystkich związkach blokujących receptory dopaminowe.

Opisano kilka przypadków wystąpienia wad wrodzonych u dzieci matek przyjmujących fenotiazyny, ale nie udowodniono ich bezpośredniego związku przyczynowego z leczeniem fenotiazynami.

Dlatego wobec braku danych uzyskanych podczas kontrolowanych badań klinicznych, uważa się, że lewomepromazyny nie należy podawać w pierwszym trymestrze ciąży, a w drugim i trzecim trymestrze można rozważyć użycie najniższej skutecznej dawki lewomepromazyny jedynie po starannym rozważeniu stosunku korzyści dla matki względem ryzyka dla dziecka.

Noworodki narażone w czasie trzeciego trymestru ciąży na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym lewomepromazyny) znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia - o różnym nasileniu i czasie trwania.

Ponieważ zaobserwowano przypadki występowania objawów takich jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenia, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub trudności podczas karmienia, dlatego należy starannie monitorować stan noworodków matek leczonych lewomepromazyną.

Karmienie piersią

Lewomepromazyna przenika do mleka ludzkiego. Brak danych pozwalających na pełne i jednoznaczne ustalenie bezpieczeństwa stosowania lewomepromazyny podczas karmienia piersią, dlatego przeciwwskazane jest stosowanie lewomepromazyny u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Podobnie jak inne neuroleptyki, lewomepromazyna może wywoływać hiperprolaktynemię, co może wiązać się z zaburzeniem funkcji rozrodczych i seksualnych (zaburzeniami miesiączkowania i libido, zaburzenia erekcji).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewomepromazyna powoduje uspokojenie i zaburza sprawność motoryczną.

Zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących lewomepromazynę występuje zmniejszenie zdolności do prowadzenia pojazdów i wykonywania innych zadań wymagających szczególnej

uwagi, dlatego w tym okresie powinno być zakazane prowadzenie pojazdów i wykonywanie czynności związanych ze zwiększonym ryzykiem zaistnienia wypadków. Później zakres tych ograniczeń ustala się indywidualnie, ponieważ w trakcie kontynuacji leczenia rozwija się pewna tolerancja na działanie uspokajające lewomepromazyny.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lewomepromazyny są: ortostatyczne niedociśnienie tętnicze, zawroty głowy o typie zaburzeń równowagi i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Występują na ogół na początku leczenia i ustępują w miarę jego kontynuowania. Zwłaszcza na początku leczenia, lewomepromazyna powoduje uspokojenie i zmęczenie. W trakcie pierwszych tygodni leczenia rozwija się jednak tolerancja na te objawy.

U 30% leczonych pacjentów obserwowano łagodną leukocytoza lub leukopenię. Reakcje skórne (głównie pokrzywka, zapalenie skóry, świąd) z powodu nadwrażliwości na lewomepromazynę występują u ponad 5% pacjentów. U niektórych pacjentów lewomepromazyna powoduje nadwrażliwość na światło widzialne i promieniowanie UVA.

Poniżej zestawiono występujące działania niepożądane w oparciu o klasyfikację układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA, w następująco zdefiniowanych grupach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania			
	Bardzo często lub często	Niezbyt często	Rzadko lub bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Łagodna leukocytoza lub leukopenia		Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna	Pancytopenia, eozynofilia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny, reakcje rzekomoanafilaktyczne, obrzęk krtani, obrzęki obwodowe, astma, wysoka gorączka
Zaburzenia endokrynologiczne				Łagodne nowotwory przysadki ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmiany tolerancji glukozy, zmiany łaknienia, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała	Niedobór witamin
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy o typie zaburzeń równowagi, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, uspokojenie, zmęczenie, drżenia wokół ust i późne dyskinezy (długotrwałe leczenie), parkinsonizm, akatyzje		Zaburzenia pamięci, ostra dystonia, złośliwy zespół neuroleptyczny, obniżenie progu drgawkowego (u innych pacjentów niż pacjenci z padaczką próg drgawkowy jest bardzo niski)	
Zaburzenia oka		Trudności z akomodacją	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, zmętnienie soczewki i	Retinopatia barwnikowa (<i>retinitis pigmentosa</i>)

			rogówki (duża dawka/długotrwałe leczenie)	
Zaburzenia serca	Przyspieszenie rytmu serca		Zaburzenia rytmu serca (po wysokich dawkach), wydłużenie odstępu QT, niewyjaśniony, nagły zgon, zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu typu <i>torsades de pointes</i> , tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu (zespół Morganiego-Adamsa-Stokesa, migotanie komór, tachykardia komorowa)	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne			Żyłna choroba zakrzepowo zatorowa (VTE), w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia		Nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby z towarzyszącą mu żółtaczką przypominającą żółtaczkę zastoinową	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne objawy skórne (głównie pokrzywka, zapalenie skóry, świąd), nadwrażliwość na światło		Nadmierny porost włosów (hirsutyzm)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Hiperprolaktynemia, zaburzenia miesiączkowania, powiększenie piersi, ginekomastia	Zmiany popędu płciowego, impotencja, priapizm, zaburzenia wytrysku, opóźnienie orgazmu	Nieprawidłowe skurcze macicy

¹ Zgłaszano przypadki wystąpienia gruczolaka przysadki u niektórych pacjentów leczonych fenotiazynami (związek przyczynowy w pełni niewyjaśniony).

Podawanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z występowaniem hipotermii.

W grupie pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących leki przeciwpsychotyczne pochodne fenotiazyny, u których występuje otępienie, zgłaszano niewielki wzrost częstości zgonów w porównaniu do grupy pacjentów, którzy nie przyjmowali takich leków.

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 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 30, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania lewomepromazyny

Za jednorazową dawkę śmiertelną dla osoby dorosłej uznaje się około 1 g lewomepromazyny. Zasadniczymi objawami przedawkowania są ciężka depresja ośrodkowego układu nerwowego oraz, w mniejszym stopniu, inne objawy działań niepożądanych wymienione powyżej w punkcie 4.8. Ponadto mogą wystąpić: hipotonia, gorączka, zaburzenia przewodzenia w sercu (wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy/migotanie komór, *torsade de pointes*, blok przedsionkowo-komorowy), objawy pozapiramidowe, sedacja, pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (napady padaczkowe) oraz złośliwy zespół neuroleptyczny.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znana żadna specyficzna odtrutka, leczenie ma charakter objawowy.

W przypadku znacznego przedawkowania oraz jeśli pacjent jest nieprzytomny, wskazane jest ciągłe monitorowanie EKG, ponieważ przedawkowanie lewomepromazyny może powodować zagrażające życiu ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca. Ze względu na proarytmogenne działanie lewomepromazyny konieczne jest posiadanie zestawu do reanimacji i monitorowanie EKG w czasie podawania dopaminy i (lub) noradrenaliny.

Należy aktywnie leczyć występujące zaburzenia elektrolitowe oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Zaleca się monitorowanie następujących parametrów: równowaga kwasowo-zasadowa, równowaga wodno-elektrolitowa, czynność nerek, ilość moczu, stężenia enzymów wątrobowych, EKG, a u pacjentów ze złośliwym zespołem neuroleptycznym dodatkowo stężenia CPK w surowicy i temperatury ciała. W zależności od uzyskanych wartości ww. monitorowanych parametrów, należy stosować odpowiednie leczenie objawowe.

W przypadku wystąpienia hipotonii można zastosować dożylnie podawanie płynów, dopaminy i (lub) noradrenaliny (nie podawać adrenaliny). Można nadać pacjentowi pozycję Trendelenburga (chory leży na plecach a głowa, górna część klatki piersiowej i tułów znajdują się poniżej poziomu nóg).

Drgawkom można zapobiegać podając diazepam (dożylnie, w dawce 10–20 mg), a jeżeli nawracają - fenytoinę lub fenobarbital.

Objawy pozapiramidowe zwalczą podanie biperydenu (domięśniowo lub w powolnym wlewie dożylnym w dawce 2–5 mg). W przypadku rhabdomyolizy należy podawać mannitol.

Diureza forsowana, hemodializa i hemoperfuzja nie przynoszą korzyści.

Nie zaleca się indukowania wymiotów, gdyż możliwe jest wystąpienie napadu padaczkowego i reakcji dystonicznych ze strony głowy i szyi, co może doprowadzić do aspiracji wymiotów.

Zaleca się próbę wykonania płukania żołądka, nawet po 12 godzinach od przyjęcia lewomepromazyny (ponieważ jej antycholinergiczne działanie opóźnia opróżnianie żołądka) oraz podanie węgla aktywowanego i środków przeczyszczających w celu ograniczenia wchłaniania przyjętej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne (alifatyczne pochodne fenotiazyny), kod ATC: N05AA02.

Mechanizm działania

Lewomepromazyna jest neuroleptykiem pochodnym fenotiazyny, analogiem chlorpromazyny o silniejszym od niej działaniu hamującym funkcje psychoruchowe. Blokując receptory dopaminergiczne D₂ (we wzgórzu, podwzgórzu, układzie siatkowatym i limbicznym), lewomepromazyna wpływa przeciwpsychotycznie, zmniejsza spontaniczną aktywność i agresję. Jest to zapewne także skutkiem supresji bodźców czuciowych, oraz antagonizmu w stosunku do innych układów neuroprzekaźników (noradrenergicznego, serotonergicznego, histaminergicznego i cholinergicznego). Lewomepromazyna blokuje również receptory D₁, H₁, α₁, muskarynowe i serotoninowe.

Działanie farmakodynamiczne

Lewomepromazyna wpływa przeciwlękowo i silnie uspokajająco, oraz przeciwwymiotnie, przeciwhistaminowo, przeciwadrenergicznie i przeciwacholinergicznie, a pozapiramidowe objawy niepożądane są słabsze niż występujące po podaniu innych neuroleptyków. Lewomepromazyna jest silnym antagonistą alfa-adrenergicznym, ale wykazuje słabe działanie przeciwacholinergiczne.

Lewomepromazyna wykazuje właściwości przeciwbólowe, nawet gdy jest stosowana w monoterapii, podwyższa próg odczuwania bólu (skuteczność przeciwbólowa jest podobna do morfiny) i powoduje wystąpienie efektu amnestycznego. Dzięki zdolności nasilania działania innych środków przeciwbólowych, lewomepromazynę można podawać pomocniczo w przypadkach wystąpienia silnych bólów ostrych i przewlekłych. W ciężkim bólu może być stosowana w celu zmniejszenia zapotrzebowania na opioidy i złagodzenia nudności indukowanych opioidami.

Maksymalne działanie przeciwbólowe występuje w ciągu 20 do 40 minut po podaniu domięśniowym i utrzymuje się przez około 4 godziny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewomepromazyna łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, jednak ze względu na istnienie metabolizmu pierwszego przejścia, jej dostępność biologiczna wynosi około 50%.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie we krwi po 1 do 4 godzin. Lewomepromazyna przenika przez łożysko i przenika do mleka kobiecego. Kumuluje się w tkankach. Objętość dystrybucji określono na 23 do 42 L/kg masy ciała.

Metabolizm i Eliminacja

Lewomepromazyna łatwo podlega przemianom metabolicznym (demetylacji i sulfoksydacji), jest intensywnie metabolizowana do częściowo aktywnych siarczanów i glukuronianów, a następnie w tej postaci wydalana przez nerki wraz z moczem. Tylko niewielka część przyjętej dawki lewomepromazyny (1%) jest usuwana w postaci niezmienionej (także z moczem oraz z kałem). Długość okresu półtrwania w fazie eliminacji określono na 15 do 30 godzin (jednak czasami może być on wydłużony nawet do trzech dni).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych pozwalających na pełną ocenę mutagenności i rakotwórczości lewomepromazyny u zwierząt. Badania dotyczące innych pochodnych fenotiazyny nie wskazują jednak na możliwość występowania szczególnego zagrożenia.

Wyniki badań na zwierzętach dotyczące potencjalnego teratogennego działania pochodnych fenotiazyny są niejednoznaczne. Istnieją doniesienia wskazujące na ich potencjalne właściwości teratogenne.

Dostępne dane niekliniczne nie ujawniają innych istotnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania poza tymi, które już zostały wymienione w pozostałych częściach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Powidon K 30
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II 85F18422 White:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierającym 30, 50, 60 lub 100 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
ul. Żmigrodzka 242 E
51-131 Wrocław
Tel. + 48 (71) 352 95 22
Faks +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**