SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lefisyo 5 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 5 mg levometadonklorida (što odgovara 4,47 mg levometadona).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Sadrži 0,3 mg natrijevog benzoata (E 211) u jednom ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lefisyo se koristi:
- kao dio integriranog nadomjesnog programa liječenja ovisnosti o opijatima/opioidima u odraslih koje uključuje medicinsko, socijalno i psihološko liječenje;
- kao prijelazni zamjenski lijek, primjerice u slučaju hospitalizacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Nadomjesno liječenje levometadonom treba provoditi liječnik s iskustvom u liječenju ovisnosti o opijatima/opioidima, po mogućnosti u centrima specijaliziranim za liječenje ovisnosti o opijatima/opioidima.

Levometadon je približno dvostruko učinkovitiji od racemata metadona. Postoje naznake da je degradacija levometadona ubrzana kad se primjenjuje racemat metadona pa je moguće da se na taj način mijenja ovaj omjer. To se mora uzeti u obzir pri doziranju.

Doziranje se temelji na pojavi simptoma ustezanja i mora se prilagoditi za svakog bolesnika ovisno o pojedinom slučaju i subjektivnim osjećajima. Općenito, treba težiti najnižoj mogućoj dozi održavanja nakon određivanja doze.

Kako bi se izbjeglo predoziranje, početnu dozu od 15 do 20 mg levometadonklorida (ekvivalentno 3 do 4 ml otopine) treba uzeti prvog dana liječenja ujutro. Ovisno o subjektivnom i objektivnom učinku, prvog dana navečer uzima se dodatna potrebna količina od 10 do 25 mg levometadonklorida (2 do 5 ml otopine). U bolesnika s niskim ili neodređenim pragom tolerancije (npr. nakon napuštanja zatvora), početna doza ne smije biti veća od 15 mg levometadonklorida (3 ml otopine).

Nakon 1 do 6 dana, dnevna se doza primjenjuje jednom ujutro. Prebacivanje na jednu dozu ujutro

H A L M E D
23 - 07 - 2024
O D O B R E N O

obično se izvodi u koracima od 5 mg levometadonklorida (1 ml otopine).

U slučaju nedovoljne učinkovitosti (pojava simptoma ustezanja), liječnik može svaki dan povećati dozu za 5 do 10 mg levometadonklorida (1 do 2 ml otopine).

Doza održavanja obično se postiže nakon 1 do 6 dana. Doza može sadržavati do 60 mg levometadonklorida (12 ml otopine) i može biti čak i znatno veća u pojedinačnim slučajevima. Doze koje sadrže više od 50 do 60 mg levometadonklorida smiju se primjenjivati samo u opravdanim pojedinačnim slučajevima i samo ako se može isključiti istodobna konzumacija drugih tvari.

Napomena
Interakcije i/ili indukcija enzima drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5) mogu povećati potrebnu dnevnu količinu levometadona. Stoga, treba obratiti pažnju na moguće simptome ustezanja i prilagoditi dozu ako je potrebno, čak i u bolesnika sa stabilnom dozom.

Trajanje primjene
Trajanje liječenja je u skladu s opsegom cjelokupnog koncepta liječenja s napretkom nadomjesnog liječenja, dogovorenim ciljem liječenja i individualnim potrebama bolesnika.
Trajanje liječenja može varirati od kratkotrajnog (npr. kada se koristi kao zamjena tijekom bolničkog liječenja ovisnika o drogama) do dugotrajnog uzimanja lijeka.

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Preporučuje se smanjenje doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre
Preporučuje se smanjenje doze u bolesnika s bolestima bubrega ili teškim kroničnim bolestima jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se uporaba lijeka Lefisyo ne preporučuje za liječenje djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4).

Način primjene
Lefisyo je namijenjen za oralnu uporabu.
Uglavnom se uzima s vodom ili voćnim sokom (npr. sokom od naranče ili sirupom od maline).
Doza se može dati bolesniku za neposrednu uporabu ili kao pripravak za uporabu kod kuće i mora se koristiti sukladno uputama liječnika.

Bolesnik dobiva potrebnu dozu za neposrednu uporabu od svog liječnika ili osobe koju je liječnik ovlastio. Potrebnu količinu mjeri isključivo liječnik ili osoba koju liječnik ovlasti, a nikada bolesnik.

Liječnik mora obavijestiti bolesnika da je oralna primjena jedini dopušteni i siguran način primjene ovog lijeka. Također mora naglasiti moguće posljedice zlouporabe lijeka.

Uzimanje lijeka kod kuće mora propisati liječnik.
Recept za izdavanje lijeka za uporabu kod kuće ne smije se dati ako su liječnički pregledi i upitnici pokazali da bolesnik:
- konzumira tvari koje su opasne za bolesnika kada se konzumiraju istodobno sa zamjenskom tvari;
- još nije prilagođen na stabilnu dozu ako se uzme u obzir razvoj tolerancije;
- zloupotrebljava određene tvari.

Izdavanje se mora obaviti u ljekarni. Liječnik koji propisuje lijek može propisati i izradu pripravka za

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

povećanje viskoznosti u ljekarni, ako smatra da je potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- tijekom liječenja ili unutar dva tjedna nakon prekida liječenja s inhibitorima MAO

Narkotički antagonisti ili drugi agonisti/antagonisti (npr. pentazocin i buprenorfin) ne smiju se koristiti tijekom liječenja lijekom Lefisyo, osim u liječenju predoziranja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Levometadon mogu koristiti liječnici ovlašteni za provođenje nadomjesnog liječenja pri liječenju bolesnika ovisnih o opijatima/opioidima jer uobičajene doze koje se koriste u nadomjesnom liječenju mogu uzrokovati ozbiljno otrovanje ili čak biti smrtonosne za bolesnike bez tolerancije na opijate.

Stroge indikacije i osobito budan liječnički nadzor potrebni su u slučaju:
- trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6);
- smanjenog stanja svijesti;
- istodobne uporabe proizvoda ili tvari koje djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava i/ili respiratornog sustava;
- stanja u kojima se mora izbjeći depresija respiratornog centra;
- povišenog intrakranijalnog tlaka;
- hipotenzije u slučaju hipovolemije;
- hipertrofije prostate s nakupljanjem rezidualnog urina;
- pankreatitisa;
- poremećaja žučnog voda;
- opstruktivnih i upalnih poremećaja crijeva;
- feokromocitoma;
- hipotiroidizma;
- umjerenog do teškog zatajivanja respiratornog centra i respiratorne funkcije;
- bradikardije;
- liječenja antiaritmicima klase I i III.

<u>Pluća i disanje</u>
Lefisyo se mora oprezno koristiti u bolesnika s:
- astmom;
- kroničnom opstruktivnom bolesti pluća;
- cor pulmonale;
- značajno narušenom respiratornom rezervom;
- od ranije prisutnom narušenom respiratornom funkcijom;
- hipoksijom ili hiperkapnijom.

Čak i kod uobičajenih doza u liječenju, respiratorna aktivnost u ovih bolesnika može biti smanjena, dok istodobno može doći do povišenja otpora u zračnim putevima, što dovodi do apneje.
U bolesnika s predispozicijom prema takvim atopičkim fenomenima može doći do egzacerbacije od ranije prisutne astme, promjena na koži i krvnih diskrazija (eozinofilije).

<u>Poremećaji disanja u spavanju</u>
Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja u spavanju, uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i noćnu hipoksemiju. Uzimanje opioida povećava rizik od CAS-a ovisno o dozi. U bolesnika koji imaju kliničku sliku CAS-a razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

Intrakranijalni tlak
Učinak narkotika na respiratornu depresiju i njihovo svojstvo da podižu tlak cerebrospinalne tekućine mogu biti klinički značajno pojačani u slučajevima kada postoji od ranije povišeni intrakranijalni tlak. U kontekstu profila učinkovitosti levometadona kao μ-agonista, lijek se mora koristiti s iznimnim oprezom i samo u slučajevima kada se smatra neophodnim za liječenje takvih bolesnika.

Rizici istodobne primjene lijeka Lefisyo i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodne djelatne tvari
Istodobna primjena lijeka Lefisyo i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodne djelatne tvari može dovesti do sedacije, depresije disanja, kome i smrti. Zbog navedenih rizika lijek treba propisivati istodobno s navedenim sedativnim lijekovima samo za bolesnike za koje nisu dostupne alternativne mogućnosti liječenja.
Ako se donese odluka da se Lefisyo propisuje istodobno sa sedativnim lijekovima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu uz što kraće trajanje liječenja.
Bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi depresije disanja i sedacije. U tom je pogledu preporučljivo obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike o navedenim simptomima (vidjeti dio 4.5).

Rizici istodobne uporabe alkohola
Istodobna primjena opioida, uključujući levometadon, i alkohola može dovesti do sedacije, depresije disanja, kome i smrti. Tijekom liječenja levometadonom treba izbjegavati konzumiranje alkohola (vidjeti dio 4.5).

Istodobna uporaba
Zlouporaba lijekova tijekom nadomjesnog liječenja može dovesti do stanja opasnih po život i mora se u potpunosti izbjegavati.
Potrebno je provoditi redovita testiranja urina kako bi se otkrila bilo kakva istodobna uporaba drugih nezakonitih droga.

Visokorizični bolesnici
Liječenje se mora provoditi krajnje oprezno u slučaju

- vrlo ranjivih bolesnika:
  pokušaji samoubojstva opijatima, osobito u kombinaciji s antidepresivima, alkoholom i drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, dio su kliničkih značajki ovisnosti o tvarima. Za bolesnike koji nekontrolirano uzimaju droge i iskazuju stalno visokorizično ponašanje unatoč odgovarajućoj farmakoterapijskoj intervenciji treba razmotriti individualnu procjenu i planiranje liječenja koje može uključivati bolničku skrb.
- akutnih abdominalnih poremećaja:
  liječenje lijekom Lefisyo može prikriti dijagnozu ili kliničko stanje bolesnika koji pate od akutnih abdominalnih poremećaja. Bolesnike sa znakovima akutnih abdominalnih poremećaja stoga treba posebno pažljivo pratiti tijekom nadomjesnog liječenja dok se ne postavi precizna dijagnoza;
- bolesnika s poznatim ili u onih u kojih se samo sumnja na produljeni QT-interval ili disbalans elektrolita, osobito kod hipokalijemije i srčanih aritmija:
  tijekom liječenja agonistima μ-opioidnih receptora, treba očekivati produljenje QT intervala i posljedičnu polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (npr. *torsade de pointes*).

Prije početka liječenja, sve bolesnike potrebno je upitati o njihovoj kardiološkoj anamnezi te o bilo kakvim neobjašnjenim sinkopama. Bolesnik mora biti informiran o mogućnosti nastajanja srčanih aritmija.

Prije početka liječenja i nakon dva tjedna liječenja potrebno je napraviti EKG pretragu kako bi se ustanovila prisutnost i veličina učinka levometadonklorida na QT interval. Također se preporučuje obaviti EKG prije bilo kojeg povećanja doze lijeka, kao i u praćenju bolesnika, jedanput na godinu. U slučaju neobjašnjene sinkope, u obzir se mora uzeti mogućnost da je srčanog porijekla. U slučajevima

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

bilo kakve promjene usporednog liječenja, mora se razmotriti mogućnost interakcije s učinkom na QT interval.

Adrenalna insuficijencija
Levometadon treba oprezno primjenjivati u bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde jer opioidi mogu smanjiti proizvodnju kortizola.
Opioidi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili nizak krvni tlak.

Smanjena razina spolnih hormona i povećana razina prolaktina
Dugotrajna primjena opioida može biti povezana sa smanjenim razinama spolnih hormona i povećanom razinom prolaktina. Simptomi uključuju nizak libido, impotenciju ili amenoreju.

Hipoglikemija
Hipoglikemija je uočena pri predoziranju metadonom (racemat levometadona i dekstrometadona) ili povećanju doze. Preporučuje se redovito praćenje razine šećera u krvi tijekom povećanja doze (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Poremećaj uzimanja opioida (zlouporaba i ovisnost)
Levometadon je opioidni analgetik i sam je izrazito adiktivan. Dugog je poluvijeka pa se stoga može akumulirati u tijelu. Jedna doza koja uklanja simptome može, ako se svakodnevno primjenjuje, dovesti do akumulacije lijeka i moguće smrti.
Kao i uz druge opioide, pri ponavljanoj primjeni levometadona mogu se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička ovisnost. Može uzrokovati stvaranje ovisnost u slučaju dugotrajne i ponavljane uporabe. U slučaju naglog prekida uporabe ili primjene antagonista opijata treba očekivati teške, ponekad i po život opasne simptome ustezanja.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Lefisyo može rezultirati predoziranjem i/ili smrću. Rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja ovisnosti o psihoaktivnim tvarima (uključujući poremećaj konzumacije alkohola), u pušača i u bolesnika s drugim poremećajima mentalnog zdravlja u osobnoj anamnezi (npr. velikim depresivnim poremećajem, anksioznošću i poremećajem ličnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi eventualne pojave znakova ovisničkog ponašanja (npr. prerano traženje novog recepta). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). U bolesnika sa znakovima i simptomima poremećaja uzimanja opioida potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za liječenje ovisnosti.

Dodatne informacije
Preporučuje se smanjenje doze u starijih osoba, bolesnika s bolestima bubrega, bolesnika s teškim kroničnim bolestima jetre ili bolesnika s narušenim općim stanjem (vidjeti dio 4.2).

Pri uporabi levometadona važno je zapamtiti da je levometadon približno dvostruko učinkovitiji od racemata metadona (vidjeti dio 4.2).

Ako Lefisyo uzimaju osobe koje nemaju stvorenu toleranciju na opijate, to može biti opasno po život i rezultirati smrću zbog zastoja disanja.

Lefisyo namijenjen je samo za oralnu uporabu. Intravenska zlouporaba lijeka Lefisyo može dovesti do teških nuspojava kao što su sepsa, flebitis i plućna embolija, pa čak i smrt.

Djeca i adolescenti
Primjena lijeka Lefisyo u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije preporučljiva zbog nedostatka kliničkih podataka o njegovoj učinkovitosti i sigurnosti.

H A L M E D
23 - 07 - 2024
O D O B R E N O

Učinci u slučaju zlouporabe u svrhe dopinga
Uzimanje lijeka Lefisyo može dovesti do pozitivnih rezultata na antidopinškim testovima. Osim toga, zlouporaba lijeka Lefisyo u svrhe dopinga može dovesti do zdravstvenih rizika.

Lefisyo sadrži natrijev benzoat
Ovaj lijek sadrži 0,3 mg natrijevog benzoata u jednom ml.

Lefisyo sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na učinke levometadona mogu utjecati i farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije. Ovisno o kliničkoj slici, dozu levometadona i/ili lijekova koji se primjenjuju usporedno bit će potrebno prilagoditi u slučaju interakcija opisanih u slijedećem tekstu.

Sljedeće kombinacije su kontraindicirane (vidjeti dio 4.3):
- Uporaba inhibitora MAO unutar 14 dana prije primjene opioida (npr. petidin) može dovesti do po život opasnih učinaka (s depresornim i ekscitativnim simptomima) u središnjem živčanom sustavu na respiraciju te na cirkulatornu funkciju. Takve se reakcije ne mogu isključiti ni za primjenu levometadona.
- Pentazocin i buprenorfin mogu uzrokovati simptome ustezanja kod bolesnika ovisnih o heroinu ili bolesnika na nadomjesnom liječenju metadonom. Buprenorfin se smije uzimati najranije 20 sati nakon prestanka uzimanja lijeka Lefisyo.

Kada se levometadon primjenjuje istodobno s drugim lijekovima ili tvarima, u obzir se moraju uzeti slijedeće interakcije:

S lijekovima i proizvodima koji imaju depresorni učinak na središnji živčani sustav i respiratornu funkciju može doći do uzajamnog potenciranja depresornog učinka na SŽS ili respiraciju, npr. s:
- jakim lijekovima protiv bolova (uključujući druge opijate);
- alkoholom (vidjeti dio 4.4);
- derivatima fenotiazina;
- barbituratima i drugim tabletama za spavanje ili narkoticima;
- tricikličkim antidepresivima.

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodne djelatne tvari:
istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodne djelatne tvari povećava rizik od sedacije, depresije disanja, kome i smrti zbog dodatnog depresornog učinka na središnji živčani sustav. Treba ograničiti dozu i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4).

Gabapentinoidi: Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Učinak levometadona može biti potenciran antihipertenzivima, npr.
- rezerpinom;
- klonidinom;
- urapidilom;
- prazosinom.

Lijekovi i tvari koje inhibiraju enzimsku razgradnju levometadona u jetri (sustav citokroma P450) mogu dovesti do povišenja koncentracije levometadona u plazmi ili produljiti trajanje njegovog djelovanja, npr.:
- cimetidin;

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

- antimikotici (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, flukonazol);
- makrolidni antibiotici;
- antiaritmici;
- kontraceptivi;
- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi), npr. sertralin, fluvoksamin, fluoksetin i paroksetin);
- ciprofloksacin.

Kanabidiol: Istodobna primjena kanabidiola može dovesti do povećane koncentracije metadona u plazmi.

Lijekovi i tvari koje ubrzavaju enzimatsku razgradnju levometadona u jetri mogu dovesti do smanjenja koncentracije levometadonklorida u plazmi ili skratiti trajanje njegovog djelovanja, npr.:
- karbamazepin;
- fenobarbital;
- fenitoin;
- rifampicin;
- gospina trava;
- spironolakton;
- fusidatna kiselina;
- flunitrazepam;
- efavirenz;
- nevirapin;
- nelfinavir;
- ritonavir;
- amprenavir.

Mogu se pojaviti simptomi ustezanja.

Također se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika radi uočavanja kliničkih simptoma predoziranja, premale doze i simptoma ustezanja te odgovarajuća prilagodba doze kada se levometadon primjenjuje istodobno s drugim lijekovima ili tvarima koje se metaboliziraju jetrenim enzimima ili koje imaju utjecaj na vezanje za proteine (levometadon se uglavnom veže za alfa-kiseli glikoprotein i albumin, vidjeti dio 5.2), kao kada se ukidaju lijekovi i tvari koji uzrokuju navedene učinke.

U istodobnoj primjeni s levometadonom opisano je smanjenje (didanozin i stavudin) ili povećanje (zidovudine) plazmatskih koncentracija antiretroviralnih lijekova, dok je plazmatska koncentracija levometadona ostala nepromijenjena. U tih bolesnika potrebno je pažljivo praćenje odgovarajućeg kliničkog odgovora ili znakova toksičnosti.

Serotoninergički lijekovi:
Serotoninski sindrom može se javiti kod istodobne primjene metadona (racemat levometadona i dekstrometadona) s petidinom, inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) te lijekovima koji djeluju na serotonin kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Primjena levometadona tijekom trudnoće mora biti strogo indicirana i popraćena odgovarajućim nadzorom, po mogućnosti u specijaliziranom medicinskom centru. Kronična uporaba tijekom trudnoće može dovesti do habituacije i ovisnosti nerođenog djeteta, kao i do simptoma ustezanja, depresije disanja i smanjene tjelesne težine novorođenčeta.

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

Nema podataka iz prospektivnih ispitivanja o primjeni levometadona u trudnica. Ispitivanja metadona na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Moraju se osigurati odgovarajuće nadomjesno liječenje i prevencija simptoma ustezanja tijekom trudnoće kako bi se smanjila šteta za nerođeno dijete.

Smanjenje doze ili ukidanje lijeka tijekom trudnoće uvijek se mora provoditi pod pažljivim nadzorom majke i tek nakon stroge procjene rizika/koristi.

Kod nekih trudnica može biti potrebno povećanje doze u slučaju pojave simptoma ustezanja zbog moguće indukcije enzima tijekom trudnoće na temelju kliničkih podataka za farmakokinetiku metadona. Uzimajući u obzir dobrobit nerođenog djeteta, može biti preporučljivo podijeliti dnevnu dozu kako bi se spriječile visoke vršne koncentracije u plazmi i nadoknadila ubrzana razgradnja levometadona, čime bi se spriječili simptomi ustezanja.

Levometadon prolazi kroz placentu i može dovesti do depresije disanja u novorođenčeta ako se uzima prije ili tijekom poroda. Približno 60 – 80 % novorođenčadi zahtijeva bolničko liječenje zbog neonatalnog apstinencijalnog sindroma. Ustezanje novorođenčeta mora se provesti u primjerenoj jedinici intenzivne njege za djecu jer kronično liječenje levometadonom može dovesti do habituacije i ovisnosti nerođenog djeteta, kao i simptoma ustezanja u novorođenčeta koji zahtijevaju liječenje. Prilagodba doze (osobito smanjenje doze) može biti potrebna unutar 1 – 2 tjedna nakon rođenja.

Djeca majki koje su tijekom trudnoće bile na nadomjesnom liječenju metadonom imala su relativno manju porođajnu težinu i manji opseg glave nego djeca koja nisu bila izložena lijeku. Također, uočena je povećana incidencija otitis media, kao i neuroloških nalaza s oštećenjem sluha, zastojem u mentalnom ili motoričkom razvoju i očne abnormalnosti. Pretpostavlja se i povezanost s učestalijim SIDS-om (sindrom neočekivane smrti dojenčadi).

Dojenje
Levometadon se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko.
Odluku o preporuci dojenja potrebno je donijeti na temelju savjeta kliničkog specijalista te je potrebno razmotriti je li žena na stabilnoj dozi održavanja levometadonom i istodobno uzima nedozvoljene tvari. Ako se razmišlja o dojenju, doza levometadona treba biti najmanja moguća. Liječnici koji propisuju lijek trebaju savjetovati dojilje da prate dojenče zbog moguće sedacije i otežanog disanja te u tom slučaju odmah zatraže medicinsku pomoć. Iako količina levometadona koja se izlučuje u majčino mlijeko nije dovoljna za potpuno suzbijanje simptoma ustezanja u dojenčadi na majčinom mlijeku, ona može smanjiti težinu neonatalnog apstinencijskog sindroma. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno budući da nagli prekid može povećati simptome ustezanja u dojenčadi.

Plodnost
Čini se da metadon ne utječe na plodnost u žena. Ispitivanja na muškarcima koji su primali terapiju održavanja metadonom pokazala su da metadon smanjuje razinu testosterona u serumu i značajno smanjuje volumen ejakulata i motilitet spermija. Broj spermija u ovoj skupini bio je dvostruko veći nego u kontrolnoj skupini, no to je odraz nedostatka dilucije iz sjemenskih izlučevina.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lefisyo može promijeniti reakcije do te mjere da može narušiti sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, čak i kada se uzima prema preporuci. To se posebno odnosi na interakcije s alkoholom.

Odluku o sposobnosti vožnje mora donijeti nadležni liječnik u svakom pojedinom slučaju, uzimajući u obzir reakciju i visinu propisane doze.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava opisana je sljedećim kategorijama:

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100, < 1/10)
Manje često (≥ 1/1000, < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Treba uzeti u obzir odgovarajuću profilaksu poznatih nuspojava u vezi s opioidima (kao što je zatvor).

Simptomi ustezanja od opijata obično se javljaju na početku nadomjesnog liječenja. Takvi simptomi uključuju tjeskobu, anoreksiju, abnormalne pokrete i trzaje mišića, grčeve crijeva, depresiju, proljev, povraćanje, groznicu, naizmjeničnu zimicu i navale vrućine, zijevanje, ježenje kože, gubitak težine, tahikardiju, curenje iz nosa, kihanje, proširene zjenice, razdražljivost, pospanost, fizičku bol, nesvjesticu, jako znojenje, pojačano suzenje, mučninu, nemir, grčeve u trbuhu i drhtanje.

Druge moguće nuspojave:

Poremećaji metabolizma i prehrane
Manje često do često:
Gubitak apetita.

Nepoznato:
Hipoglikemija.

Psihijatrijski poremećaji
Manje često do često:
Euforija i disforija.

Nepoznato:
Ovisnost.

Poremećaji živčanog sustava
Manje često do često:
Omaglica, sedacija, zbunjenost, dezorijentacija, glavobolja, nesanica, nemir.

Poremećaji oka
Manje često do često:
Zamagljen vid.

Srčani poremećaji
Manje često do često:
Nepravilan rad srca, bradikardija.
Rijetko do vrlo rijetko:
Srčana aritmija (sinkopa), srčani arest.

Krvožilni poremećaji
Rijetko do vrlo rijetko:
Krvarenje (hemoragija), ortostatska hipotenzija, ograničenje cirkulacijske funkcije, šok.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
Manje često do često:
Depresija disanja.
Rijetko do vrlo rijetko:
Zastoj disanja.

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

Nepoznato:
Sindrom centralne apneje u spavanju.

Poremećaji probavnog sustava
Manje često do često:
Povraćanje, mučnina, suha usta, zatvor.

Poremećaji jetre i žuči
Manje često do često:
Diskinezija žuči.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Manje često do često:
Urtikarije i drugi osip, svrbež.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
Manje često do često:
Smanjen volumen urina, poremećaji mokrenja.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki
Manje često do često:
Nizak libido i/ili smanjena potencija (vidjeti dio 4.6).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Manje često do često:
Znojenje, umor, slabost, edem.
Rijetko do vrlo rijetko:
Crvenilo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Po život opasno otrovanje može se pojaviti čak i pri dozama nižim od uobičajenih doza koje se koriste u nadomjesnom liječenju, posebice u osoba koje nisu tolerantne na opijate (osobito u djece). U djece dobi do 5 godina, ovo je moguće s dozama od približno 0,5 mg, u starije djece od približno 1,5 mg, a u odraslih koji prije nisu uzimali opijate od približno 10 mg levometadona.

Smanjenje doze preporuča se ako bolesnici pokazuju znakove i simptome prejakog učinka levometadona, sa simptomima poput „neobičnog osjećaja“, slabijom koncentracijom, klonulošću i moguće omaglicom pri ustajanju.

Nadalje, slučajeve predoziranja karakterizira respiratorna depresija (Cheyne-Stokesovo disanje, cijanoza), teška klonulost prema smanjenoj svijesti ili čak komi, mioza, mišićno skeletna mlohavost (flacidnost), hladna i ljepljiva koža, te ponekad bradikardija i hipotenzija. Prijavljena je hipoglikemija. Teško otrovanje može dovesti do zastoja disanja, cirkulacijskog kolapsa, srčanog aresta i smrti.

Uz predoziranje metadonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Mjere hitnog liječenja ili, ukoliko je potrebno, intenzivnog liječenja potrebno je primijeniti odmah (npr. intubaciju i ventilaciju). Za liječenje simptoma intoksikacije, mogu se koristiti specifični

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

antagonisti opijata (npr. nalokson). Individualna doza antagonista opijata se razlikuje (vidjeti dokumentaciju o lijeku!). Osobito treba imati na umu da levometadon može imati dugotrajne učinke respiratorne depresije (do 75 sati), dok antagonisti opijata imaju mnogo kraće trajanje djelovanja (1 do 3 sata). Stoga mogu biti potrebne dodatne injekcije nakon što se smire antagonistički učinci. Također mogu biti neophodne mjere održavanja tjelesne topline kao i nadomještanja volumena.

U slučaju oralne intoksikacije levometadonom, gastrična lavaža može se učiniti tek nakon početka antagonističkog djelovanja. Osobito je važno zaštititi zračne putove intubacijom i kada se provodi gastrična lavaža i prije primjene antagonista (može se potaknuti povraćanje). Tijekom liječenja intoksikacije ne smiju se koristiti alkohol, barbiturati, bemegrid, fenotijazini i skopolamin.

Levometadon se ne može odstraniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; lijekovi za liječenje poremećaja ovisnosti; lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima
ATK oznaka: N07BC05

Levometadonklorid je potpuno sintetski opioidni analgetik koji se, kao osnovni derivat difenilmetana, može strukturno derivirati iz morfina.

Levometadon je R(-) enantiomer metadona. S(+) enantiomer ima samo 1/50 analgetskog učinka R(-) enantiomera. Klinički učinci levometadona u liječenju ovisnosti o opijatima/opioidima temelje se na dva mehanizma: prvo, levometadon, kao sintetski opioidni agonist, ima učinak sličan morfiju koji može potisnuti simptome ustezanja kod osoba ovisnih o opijatima/opioidima. Drugo, kronična oralna primjena levometadona – ovisno o dozi i trajanju nadomjesnog liječenja – može uzrokovati toleranciju koja dovodi do blokiranja subjektivnog euforičnog učinka (“high”) parenteralno primijenjenih opijata.

Učinak supstitucije počinje 1 do 2 sata nakon oralne primjene i traje 6 do 8 sati s jednom dozom. Uz ponovljenu primjenu, trajanje djelovanja produljuje se na 22 do 48 sati do postizanja farmakokinetičke ravnoteže tako da je dovoljna jedna primjena dnevno.

Kao opioidni agonist, levometadon izaziva produljenu depresiju disanja koja je najizraženija nakon 4 sata i može trajati do 75 sati. Uz uobičajene opioidne učinke, kao što su sedacija, euforija i mioza, farmakološki učinci levometadona uključuju bradikardiju, hipotenziju, bronhokonstrikciju i antidiurezu. Nakon dulje uporabe, levometadon također uzrokuje ovisnost usporedivu s ovisnošću o heroinu i morfiju.

<u>Produljenje QT intervala</u>
Klinička ispitivanja na 39 bolesnika pokazala su da prijelaz s metadona na levometadon uzrokuje skraćivanje korigiranog QTc intervala i ukazuje na to da levometadon ima bolji profil srčane sigurnosti. Ispitivanja na sporim metabolizatorima CYP2B6 pokazuju da se rizik od produljenja QTc intervala u ovih bolesnika može povećati odgođenom razgradnjom (S) enantiomera sadržanog u racematu metadona.

5.2 Farmakokinetička svojstva

<u>Apsorpcija</u>
Levometadon se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primjene je u prosjeku približno 82%.

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

Distribucija
Nakon primjene dnevne oralne doze od 30 mg, stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 4 do 5 dana. Tvar pokazuje relativno veliki volumen distribucije od 3 do 4 l/kg. To znači da se značajna količina ove visoko lipofilne tvari nakuplja u perifernom tkivu, masnom tkivu, mišićima i koži. Vezanje za serumske proteine iznosi približno 85 %. Primarno se veže na alfa-kiseli glikoprotein i albumin.

Levometadon se izlučuje u majčino mlijeko i prolazi kroz placentu. Koncentracija u krvi pupčane vrpce niža je od koncentracije u majčinoj plazmi. Nema povezanosti između koncentracija u majčinoj plazmi / krvi pupčane vrpce i razina u amnionskoj tekućini.

Biotransformacija
Levometadon je podložan N-demetilaciji izoenzimima skupine CYP, uključujući CYP3A4, 2D6, 2B6 i 2C19.
Do danas su identificirana 32 metabolita metadona. Međutim, samo 2 % primijenjene doze sastoji se od dva farmakološki aktivna metabolita. Metadon i njegovi metaboliti nakupljaju se najviše u plućima, jetri, bubrezima, slezeni i mišićima.

Eliminacija
Eliminacija levometadonklorida i njegovih metabolita odvija se putem bubrega i žuči. Kod viših doza najvažniji put eliminacije je bubrežna filtracija, koja je ovisna o pH. Kod doze od 160 mg putem urina se izluči 60% doze u nepromijenjenom obliku. Putem žuči se izlučuje 10 do 45% doze.

Poluvijek eliminacije je značajno interindividualno varijabilan (14 do 55 sati). Produljen je kod produljenog uzimanja, u bolesnika više životne dobi te u slučajevima kroničnih bolesti jetre.

Levometadon se ne može odstraniti dijalizom. Ipak, ne postoji opasnost akumulacije u bolesnika s anurijom, s obzirom da se u tom slučaju ekskrecija odvija isključivo fecesom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna i kronična toksičnost
Nakon akutne intoksikacije do smrti dolazi zbog zastoja disanja. LD50 vrijednosti za levometadon nakon intravenske primjene su 13,6 do 28,7 mg/kg u miševa i 8,7 mg/kg u štakora.

Nakon subkronične i kronične primjene, najvažniji ciljni organi u laboratorijskih životinja bili su dišni sustav (depresija disanja) i jetra (povišena aktivnost ALT, hepatocelularna hipertrofija, eozinofilne promjene citoplazme).

Mutageni i tumorogeni potencijal
In vitro i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti s metadonom rezultirali su inkonzistentnim nalazima koji indiciraju da postoji blagi klastogeni potencijal. Trenutno nije moguće procijeniti rizik u kliničkoj uporabi. Dugotrajna ispitivanja na miševima i štakorima nisu pronašla dokaz karcinogenog potencijala.

Reproduktivna toksičnost
Levometadon nije bio dovoljno ispitivan. U svrhu procjene, mogu se koristiti podaci za D, L-metadon. U štakora, petodnevna primjena metadona u dozi od 20 mg/kg/dan dovela je do smanjenog volumena prostate, sjemenih mjehurića i testisa. U potomstva mužjaka koji su primali metadon (do 38 mg/ kg/dan) došlo je do 74 % povećane neonatalne smrtnosti.

Potomstvo ženki štakora ovisnih o metadonu pokazalo je odgođen rast mozga nakon okota, manju tjelesnu težinu i povećanu neonatalnu smrtnost. Primjena oralnih doza metadona u štakora od 14. do 19. dana gestacije dovela je do značajnog sniženja razine testosterona u krvi muškog potomstva (moguć je antagonizam putem naloksona).

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glicerol
natrijev benzoat (E 211)
citratna kiselina hidrat
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja:

Nakon prvog otvaranja, lijek treba upotrijebiti u roku od 90 dana ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti (100 ml, 500 ml i 1000 ml).

Nakon prvog otvaranja, lijek treba upotrijebiti u roku od 28 dana ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti (10 ml).

Otopine za neposrednu uporabu razrijeđene voćnim sokom (npr. sokom od naranče ili sirupom od maline) ili vodom treba upotrijebiti u roku od 7 dana ako se čuvaju na temperaturi ispod 25 °C.

Otopine za uporabu kod kuće razrijeđene vodom ili konzerviranim i viskoznim sredstvima za razrjeđivanje treba upotrijebiti u roku od 3 mjeseca ako se čuvaju na temperaturi ispod 25 °C. Pripravak za uporabu kod kuće čuvajte izvan dohvata djece.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jantarno smeđa staklena boca (tip III), zapečaćena zatvaračem sigurnim za djecu (PP) s plastičnim (PE) zaštitnim filmom i prstenom za otkrivanje otvaranja.

Veličine pakiranja:
100 ml, 500 ml i 1000 ml oralne otopine

Jantarno smeđa staklena boca (tip III), zapečaćena navojnim zatvaračem GL 18 s plastičnim (PE) zaštitnim filmom i prstenom za otkrivanje otvaranja.

Veličina pakiranja:
10 ml oralne otopine

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

HALMED
23 - 07 - 2024
ODOBRENO

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Napomena za ljekarne
Lefisyo, kada je namijenjen uporabi kod kuće, može se pripremiti razrjeđivanjem pitkom vodom u omjeru 1:2 (jedan dio lijeka Lefisyo i dva dijela vode) ili konzerviranim i viskoznim sredstvom za razrjeđivanje u omjeru 1:1.

Ako je Lefisyo propisan za uporabu kod kuće, pakiran je u dnevne doze i primjereno označen. Bolesnik dobiva dnevne doze u ljekarni i uzima ih kao oralne doze prema uputama svog liječnika.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-235131722

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. srpnja 2024.

H A L M E D
23 - 07 - 2024
O D O B R E N O