

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levomethadone Hydrochloride Molteni, 2,5 mg/mL, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu doustnego zawiera 2,5 mg lewometadonu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze: jeden mililitr (mL) roztworu doustnego zawiera 1,5 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty, jasnobursztynowy płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne jako konsekwencja uzależnienia od opioidów u osób dorosłych, w połączeniu z odpowiednią opieką medyczną, społeczną i psychospołeczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W miarę możliwości należy przepisywać lewometadon w specjalnych placówkach leczniczych jako część zintegrowanej terapii substytucyjnej w leczeniu uzależnienia od opioidów u osób dorosłych, która obejmuje opiekę medyczną, społeczną i psychologiczną.

Dawkowanie

Dorośli

Dawka ustalana jest na podstawie występowania objawów odstawienia i musi być dostosowana do każdego pacjenta zgodnie z indywidualną sytuacją i subiektywną oceną. Ogólnie, po ustaleniu dawki należy dążyć do podawania minimalnej dawki podtrzymującej.

Aby zapobiec przedawkowaniu, podaje się dawkę początkową 15 do 20 mg lewometadonu chlorowodorku (co odpowiada 6 do 8 mL roztworu doustnego) pierwszego dnia, rano. W zależności od subiektywnie odczuwanego i obiektywnego działania, dodatkowo potrzebna dawka od 10 do 25 mg lewometadonu chlorowodorku (tj. 4 do 10 mL roztworu doustnego) podawana jest wieczorem pierwszego dnia.

U pacjentów o niskim lub nieznanym progu tolerancji (np. po zwolnieniu z więzienia) dawka początkowa nie powinna przekraczać 15 mg lewometadonu chlorowodorku (6 mL roztworu doustnego).

Po 1 do 6 dniach, dobową dawkę podawana jest raz na dobę, rano. Przejście na pojedynczą dawkę dobową podawaną rano jest zwykle przeprowadzane stopniowo przy użyciu 5 mg lewometadonu chlorowodorku

(2 mL roztworu doustnego).

W przypadku niewystarczającej skuteczności (występowanie objawów odstawienia) lekarz może zwiększyć dawkę o 5 do 10 mg lewometadonu chlorowodoru (2-4 mL roztworu doustnego) na dobę.

Dawka podtrzymująca zwykle jest osiągana po 1 do 6 dni i może wynosić do 60 mg lewometadonu chlorowodoru (24 mL roztworu doustnego), a w wyjątkowych sytuacjach może być znacznie większa. Dawka większa niż 50-60 mg lewometadonu chlorowodoru może być podawana tylko w wyjątkowych sytuacjach w przypadku udowodnionej konieczności, po wiarygodnym wykluczeniu jednoczesnego stosowania innych substancji odurzających.

Uwaga:

W wyniku interakcji i (lub) indukcji enzymatycznej spowodowanych innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5), konieczna dobowo dawka lewometadonu może zostać zwiększona. Z tego względu należy monitorować pacjentów nawet o ustalonym, stabilnym leczeniu pod kątem wystąpienia ewentualnych objawów odstawienia i w razie potrzeby ponownie dostosować dawkę.

Siła działania lewometadonu jest w przybliżeniu dwa razy większa niż racematu metadonu. Istnieje dowód świadczący, iż metabolizm lewometadonu zostaje wtórnie zwiększony po podaniu racematu metadonu, dlatego też proporcja może być zmieniona, w szczególności w przypadkach zamieniania z mieszaniny racemicznej na lewometadon. W konsekwencji, w takich przypadkach, schemat dawkowania musi być starannie dostosowany indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zmniejszyć dawkę u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby lub w złym stanie ogólnym

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub ciężkimi, przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby lub w złym stanie ogólnym.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lewometadonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Levomethadone Hydrochloride Molteni jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Levomethadone Hydrochloride Molteni jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Przepisana dawka może być przyjmowana w postaci, w jakiej lek jest dostarczany lub można go rozcieńczyć wodą lub bezalkoholowym napojem owocowym (np. sokiem pomarańczowym, syropem malinowym).

Roztwór doustny zawarty w butelkach o objętości 60 i 100 mL można odmierzyć za pomocą dostarczonej pipety. Zamocować pipetę na adapterze, następnie butelkę z dołączoną pipetą obrócić do góry dnem, tak aby żądana ilość roztworu mogła zostać zassana do pipety.

Przed odłączeniem pipety od butelki, butelkę należy obrócić do poprzedniej pionowej pozycji (dnem do dołu), aby nadmiar pobranej ilości roztworu wlał się z powrotem do butelki.

Roztwór doustny z wielodawkowej butelki o objętości 1000 mL można pobrać w miejscu wydawania leków przy użyciu załączonego do opakowania kubeczka dozującego lub np. dostępnego w sprzedaży skalibrowanego dozownika.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Równoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) oraz okres do 2 tygodni od momentu odstawienia tych leków.
- W czasie leczenia lewometadonem nie należy podawać opioidowych antagonistów lub innych agonistów lub antagonistów (np. pentazocyna i buprenorfina), z wyjątkiem leczenia przedawkowania.
- Depresja oddechowa.
- Obturacyjne choroby układu oddechowego.
- Pacjenci uzależnieni od leków nieopiodowych.
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dokładna ocena wskazań i szczegółowa kontrola medyczna są konieczne w następujących przypadkach:

- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Zmniejszona świadomość.
- Równoczesne stosowanie produktów leczniczych lub substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i odpowiednio oddechowy.
- Stany chorobowe, w których należy unikać depresji oddechowej.
- Umiarkowane do ciężkich zaburzenia ośrodka oddechowego i oddychania.
- Zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.
- Niedociśnienie tętnicze w przypadku hipowolemii.
- Rozrost gruczołu krokowego z zatrzymaniem moczu.
- Zapalenie trzustki.
- Zaburzenia dróg żółciowych.
- Niedrożność i zapalne choroby jelit.
- Guz chromochłonny.
- Niedoczynność tarczycy.
- Bradykardia.
- Terapia lekami przeciwyrytmicznymi klasy I i III.

Płuca i oddychanie

Lewometadon należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

- astmą
- przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
- sercem płucnym
- ze znacznie zmniejszoną rezerwą oddechową
- wcześniejszym zaburzeniem czynności oddechowej
- hipoksją czy hiperkapnią.

Nawet standardowe dawki terapeutyczne leków opioidowych mogą zmniejszyć czynność ośrodka oddechowego u tych pacjentów, podczas gdy jednocześnie opór oddechowy może się zwiększyć aż do wystąpienia bezdechu. U pacjentów szczególnie podatnych na takie atopowe odczyny mogą wystąpić: zaostrzenie wcześniej istniejącej astmy, wysypki skórne i zmieniona liczba krwinek (eozynofilia).

Ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Działanie środków odurzających prowadzące do depresji układu oddechowego oraz zwiększenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego może zostać istotnie zwiększone w przypadku istniejącego wcześniej zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Mając na uwadze profil terapeutyczny lewometadonu będącego agonistą receptorów μ , substancję czynną należy stosować z niezwykłą ostrożnością i to tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne w leczeniu takich pacjentów.

Ryzyka związane z jednoczesnym stosowaniem z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny, lub lekami o podobnym działaniu:

Jednoczesne stosowanie Levomethadone Hydrochloride Molteni i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków do nich podobnych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na opisane ryzyka jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, dla których nie są dostępne inne metody leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu Levomethadone Hydrochloride Molteni jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę oraz możliwie najkrótszy czas leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem występowania oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W tym względzie stanowczo zaleca się poinformowanie pacjentów oraz ich opiekunów, aby mieli świadomość możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z alkoholem

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

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i zależność)

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 zgonu. Stosowanie lewometadonu może powodować uzależnienie. Jak w przypadku innych opioidów, w wyniku wielokrotnego podawania lewometadonu może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Odstawienie po wielokrotnym podaniu i (lub) w przypadku uzależnienia od leków opioidowych, bądź stosowania antagonisty opioidowego powoduje wystąpienie objawów odstawienia.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Levomethadone Hydrochloride Molteni może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów 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 zaburzeń związanych z używaniem opioidów (ang. *Opioid Use Disorder*, OUD) należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (ang. central sleep apnoea, CSA) 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.

Równoczesne zażywanie

Nadużycie substancji odurzających i substancji psychotropowych w czasie terapii substytucyjnej może prowadzić do sytuacji zagrażających życiu. Należy tego bezwzględnie unikać. Ponadto należy regularnie kontrolować próbki moczu w celu wykrycia ewentualnego równoczesnego zażywania środków odurzających.

Zmniejszenie stężenia hormonów płciowych i zwiększone stężenie prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może być związane ze zmniejszonym

stężeniem hormonów płciowych i zwiększonym stężeniem prolaktyny. Objawy obejmują obniżone 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).

Pacjenci wysokiego ryzyka

Szczególność ostrożność należy zachować w następujących przypadkach:

- Pacjenci z grup szczególnego ryzyka
Próby samobójcze z wykorzystaniem substancji opioidowych, szczególnie w skojarzeniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem i innymi substancjami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy są częścią klinicznych przejawów uzależnienia. Dlatego też należy rozważyć dokonanie indywidualnej oceny oraz zastosowanie schematu leczenia uwzględniającego również okres hospitalizacji w przypadku tych pacjentów, którzy pomimo odpowiednio wdrożonej farmakoterapii, nadal w sposób niekontrolowany przyjmują leki i wykazują uporczywe, wysoce szkodliwe zachowania.
- Ostre schorzenia jamy brzusznej
Stosowanie lewometadonu u pacjentów z ostrymi schorzeniami jamy brzusznej może zaburzyć rozpoznanie lub kliniczny przebieg choroby. Dlatego też do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania pacjenci z objawami zespołu ostrego brzucha otrzymujący terapię substytucyjną powinni znajdować się pod uważną kontrolą lekarza.
- Pacjenci ze znanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT lub zaburzeniami równowagi elektrolitowej, zwłaszcza hipokaliemią / zaburzenia rytmu serca
Podczas leczenia agonistami receptora opioidowego typu μ należy wziąć pod uwagę wydłużenie odstępu QT i w konsekwencji wystąpienie polimorficznego częstoskurczu komorowego (torsade de pointes).

Z reguły przed rozpoczęciem terapii należy koniecznie zapytać wszystkich pacjentów o istniejące wcześniej choroby serca i omdlenia o nieznaną przyczynie. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia zaburzeń rytmu serca.
Należy przed rozpoczęciem leczenia i dwa tygodnie po jego rozpoczęciu wykonać badanie EKG, aby ocenić i określić wpływ działania lewometadonu na odstęp QT. Podobnie zaleca się przeprowadzenie badania EKG przed zwiększeniem dawki, a także wykonywanie kontrolnego EKG przynajmniej raz w roku. W przypadku omdleń o nieznaną przyczynę należy wziąć pod uwagę możliwość przyczyny kardiologicznej. W przypadku każdej zmiany dodatkowych leków należy rozważyć możliwość interakcji wpływającej na odstęp QT.
- Niewydolność nadnerczy
Lewometadon należy stosować ostrożnie u chorych z niewydolnością nadnerczy, ponieważ opioidy mogą zmniejszać wytwarzanie kortyzolu. Opioidy mogą powodować odwracalną niewydolność nadnerczy, wymagającą monitorowania i glikokortykoidowej terapii substytucyjnej. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Dalsze informacje

Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby lub w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.2).

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

Stosowanie Levomethadone Hydrochloride Molteni przez osoby bez tolerancji na opiaty stanowi zagrożenie dla życia i może prowadzić do śmierci w wyniku zatrzymania oddechu. Z tego powodu należy obowiązkowo odpowiednio przechowywać lek, a przede wszystkim z dala od zasięgu dzieci.

Levomethadone Hydrochloride Molteni jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego. Nadużywanie poprzez dożylny podawanie Levomethadone Hydrochloride Molteni może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, takich jak sepsa, zapalenie żył lub zatorowość płucna.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Levomethadone Hydrochloride Molteni u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych klinicznych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 4.3).

Stosowanie Levomethadone Hydrochloride Molteni może powodować pozytywne wyniki testów antydopingowych. Ponadto, stosowanie Levomethadone Hydrochloride Molteni jako substancji dopingującej, może ciężko zaszkodzić zdrowiu pacjenta.

Levomethadone Hydrochloride Molteni zawiera substancję pomocniczą metylu parahydroksybenzoesan (E218), która może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zarówno interakcje farmakodynamiczne, jak i farmakokinetyczne mogą mieć wpływ na działanie lewometadonu. W zależności od dowodów klinicznych, w przypadku wystąpienia interakcji opisanych w poniższym punkcie, może być wymagane dostosowanie dawki lewometadonu i (lub) leków stosowanych jednocześnie.

Następujące połączenia są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

- W przypadku stosowania leków z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) w ciągu 14 dni przed zastosowaniem opioidów (petydyny), zgłaszano zagrażające życiu działanie na ośrodkowy układ nerwowy, oddychanie i krążenie związane z objawami depresyjnymi lub objawami pobudzenia. Nie można wykluczyć takich reakcji podczas stosowania lewometadonu.
- U pacjentów uzależnionych od heroiny lub u pacjentów poddanych substytucyjnej terapii metadonem, pentazocyna i buprenorfina mogą powodować pojawienie się objawów odstawienia (patrz także punkt 4.3). Buprenorfina nie należy stosować wcześniej niż po 20 godzinach od przerwania stosowania produktu Levomethadone Hydrochloride Molteni.

W przypadku jednoczesnego stosowania lewometadonu z innymi produktami leczniczymi lub substancjami, należy wziąć pod uwagę następujące interakcje:

Zwiększenie depresyjnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy i możliwe wystąpienie depresji oddechowej w przypadku jednoczesnego stosowania z następującymi produktami leczniczymi lub innymi substancjami:

- lekami przeciwbólowymi działającymi ośrodkowo (także innymi opioidami);
- alkoholem (patrz punkt 4.4);
- pochodnymi fenotiazyny;
- barbituranami i innymi nasennymi lekami oraz substancjami odurzającymi;
- trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi;
- lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami o podobnym działaniu: jednoczesne

stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami o podobnym działaniu zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

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

- rezerpina,
- klonidyna,
- urapidyl,
- prazosyna.

W przypadku stosowania lewometadonu z poniższymi produktami leczniczymi i substancjami hamującymi metabolizm enzymatyczny lewometadonu w wątrobie (układ cytochromu P450), może wystąpić zwiększenie stężenia lewometadonu w osoczu oraz przedłużenie jego działania:

- cymetydyna,
- leki przeciwgrzybicze (np. itraconazol, ketokonazol, worykonazol, flukonazol),
- antybiotyki makrolidowe,
- leki przeciwartmyczne,
- środki antykoncepcyjne,
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny [ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], takie jak sertralina, fluwoksamina, fluoksetyna i paroksetyna,
- cyprofloksacyna.

U ludzi lewometadon jest N-demetylowany przez różne izoenzymy CYP, w tym głównie CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 i CYP2D6. Leki i substancje nasilające enzymatyczny metabolizm lewometadonu w wątrobie (induktory enzymatyczne) mogą odpowiednio zmniejszać stężenie lewometadonu w osoczu i skracać czas działania. Należą do nich:

- karbamazepina,
- fenobarbital,
- fenytoina,
- ryfampicyna,
- flunitrazepam,
- dziurawiec zwyczajny,
- spironolakton,
- kwas fusydynowy,
- efawirenz,
- newirapina,
- nelfinawir,
- rytonawir,
- amprenawir.

Istnieje możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Metamizol: Jednoczesne podawanie lewometadonu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może prowadzić do obniżenia stężenia lewometadonu w osoczu i potencjalnego zmniejszenia jego skuteczności klinicznej. Dlatego, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metamizolu i lewometadonu; w razie potrzeby należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Leki serotonergiczne: Zespół serotonergiczny może wystąpić podczas jednoczesnego podawania metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) z petydyną, inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) i substancjami działającymi serotonergicznie, takimi jak selektywne

inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania lewometadonu z innymi produktami leczniczymi lub substancjami metabolizowanymi przez enzymy wątrobowe lub mogącymi wpływać na wiązanie z białkami (lewometadon wiąże się przede wszystkim z kwaśną alfa-glikoproteiną i albuminą, patrz punkt 5.2), jak również po odstawieniu tych leków lub substancji, zaleca się staranne monitorowanie pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedawkowania, niedostatecznego dawkowania lub objawów odstawienia oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

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

Po jednoczesnym stosowaniu leków przeciwtretowirusowych istnieją doniesienia, że stężenie leków przeciwtretowirusowych w osoczu było zmniejszone (didanozyna i stawudyna) lub zwiększone (zydowudyna), podczas gdy stężenie lewometadonu w osoczu było niezmiennione. U tych pacjentów konieczne jest ściśle monitorowanie właściwej odpowiedzi klinicznej i objawów toksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie lewometadonu w ciąży jest dopuszczalne wyłącznie wtedy, gdy jest to ściśle wskazane i musi temu towarzyszyć odpowiedni nadzór, najlepiej w specjalistycznym ośrodku medycznym.

Nie ma dostępnych danych z badań prospektywnych dotyczących stosowania lewometadonu u kobiet w ciąży. Badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka wad rozwojowych u dzieci, które były narażone na działanie metadonu *in utero* są sprzeczne i nie uwzględniają różnych obciążeń. Dotychczas nie ustalono związku przyczynowego między stosowaniem metadonu w ciąży a ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych. Badania przedkliniczne dostarczyły oznak toksyczności reprodukcyjnej związanej ze stosowaniem metadonu (patrz punkt 5.3).

W celu zminimalizowania ryzyka uszkodzenia płodu konieczne jest zagwarantowanie odpowiedniej substytucji oraz zapobiegania objawom odstawienia w okresie ciąży.

Zmniejszenie dawki albo odstawienie leku podczas 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 jeśli zostanie zastosowany przed porodem lub w jego trakcie 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, gdyż leczenie lewometadonem może prowadzić do wystąpienia tolerancji i uzależnienia

u płodu, jak również do wystąpienia u noworodka objawów odstawienia wymagających leczenia. Konieczne może być dostosowanie dawki (zwłaszcza zmniejszenie dawki) w ciągu 1-2 tygodni po porodzie.

Dzieci matek poddanych substytucji metadonem wykazują stosunkowo mniejszą masę urodzeniową i mniejszy obwód głowy w porównaniu z dziećmi nie narażonymi na działanie leków. Ponadto u dzieci z prenatalną ekspozycją na metadon obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia ucha środkowego, objawów neurologicznych z zaburzeniami słuchu, opóźnienia rozwoju umysłowego i motorycznego oraz anomalii oczu. Zakłada się związek ze zwiększoną częstością występowania zespołu nagłej śmierci niemowląt (ang. *Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS).

Karmienie piersią

Lewometadon przenika do mleka ludzkiego w niewielkim stopniu.

U niemowląt narażonych na działanie metadonu (racemicznej mieszaniny lewometadonu i dekstrometadonu) podawanego z mlekiem matki zgłaszano działania niepożądane, w tym depresję oddechową i zmniejszoną świadomość, które mogą prowadzić do zgonu. Zidentyfikowane czynniki przyczyniające się do tego, to m.in. jednoczesne stosowanie leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, czynniki genetyczne i przedawkowanie.

Dla lewometadonu decyzja o zaleceniu karmienia piersią powinna uwzględniać poradę specjalisty klinicznego i należy rozważyć, czy kobieta przyjmuje stałą dawkę podtrzymującą lewometadonu i jakichkolwiek innych zakazanych substancji. Jeśli rozważane jest karmienie piersią, dawka lewometadonu powinna być jak najmniejsza. Lekarze powinni doradzać kobietom karmiącym piersią, aby obserwowały niemowlę w celu wykrycia sedacji i trudności w oddychaniu, a jeśli wystąpią, powinny natychmiast szukać pomocy medycznej. Chociaż ilość lewometadonu przenikająca do mleka ludzkiego nie jest wystarczająca do pełnego zahamowania objawów odstawienia u niemowląt karmionych piersią, może złagodzić nasilenie zespołu odstawienia u noworodka. Jeśli konieczne jest przerwanie karmienia piersią, należy to robić stopniowo, ponieważ nagłe odstawienie dziecka od piersi może zwiększyć objawy odstawienia u niemowlęcia.

Płodność

Lewometadon nie zaburza płodności u kobiet.

Badania na mężczyznach będących w trakcie leczenia podtrzymującego metadonem wykazały, że metadon obniża stężenie testosteronu w surowicy i znacznie zmniejsza objętość ejakulatu i ruchliwość plemników. Liczebność plemników u mężczyzn leczonych metadonem była dwukrotnie większa niż w grupie kontrolnej. Odzwierciedla to jednak brak rozcieńczenia płynem nasiennym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Levomethadone Hydrochloride Molteni wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż może powodować zawroty głowy i zmniejszać czujność.

Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn podczas przyjmowania Levomethadone Hydrochloride Molteni. Czas, po którym takie czynności mogą być bezpiecznie wznowione w dużej mierze zależy od pacjenta i musi na to zezwolić lekarz.

4.8 Działania niepożądane

Często, na początku leczenia substytucyjnego pojawiają się objawy odstawienia leków opioidowych, takie jak: lęk, jadłowstręt, nieskoordynowane 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, rozprzestrzeniający się ból, osłabienie, nadmierne pocenie się, zwiększone łzawienie, nudności, niepokój ruchowy, skurcze brzucha i drżenie.

Występowanie działań niepożądanych zostało sklasyfikowane następująco:

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	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często do często	Brak apetytu.
	Nieznana	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Uzależnienie.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często do często	Zawroty głowy, uspokojenie polekowe, stan splątania, dezorientacja, bóle głowy, bezsenność, niepokój ruchowy, zmniejszenie libido i (lub) potencji, euforia, dysforia.
Zaburzenia oka	Niezbyt często do często	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia serca	Niezbyt często do często	Kołatanie serca, bradykardia.
	Rzadko do bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (utrata przytomności), zatrzymanie akcji serca.
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko do bardzo rzadko	Ortostatyczne niedociśnienie tętnicze, zaburzenia krążenia, wstrząs, sączące krwawienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często do często	Depresja oddechowa.
	Rzadko do bardzo rzadko	Zatrzymanie oddechu.
	Nieznana	Zespół ośrodkowego bezdechu sennego.
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często do często	Wymioty, nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często do często	Skurcz dróg żółciowych.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często do często	Pokrzywka i inne rodzaje wysypki skórnej, świąd.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często do często	Zmniejszona objętość moczu, trudności w oddawaniu moczu.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często do często	Nadmierne pocenie, omdlenia, 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 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, faks:

+ 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 leków opioidowych (przede wszystkim u dzieci), wystąpić może niebezpieczne zatrucie, także w przypadku dawek mniejszych niż te podane w terapii substytucyjnej: u dzieci w wieku do 5 lat zatrucie może wystąpić począwszy od 0,5 mg lewometadonu, u starszych dzieci począwszy od około 1,5 mg, a u dorosłych nietolerujących leków opioidowych począwszy od około 10 mg.

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

Ponadto przedawkowanie charakteryzuje się depresją oddechową (oddech Cheyne-Stokesa, cyjanoza), nadmierną sennością z tendencją do zmniejszonej świadomości, a nawet śpiączką, zwężeniem źrenic, zwiótczeniem mięśni szkieletowych, zimną i wilgotną skórą oraz czasami bradykardią i niedociśnieniem tętnicznym. Ciężkie zatrucia mogą spowodować zatrzymanie oddychania, niewydolność krążenia, zatrzymanie akcji serca i zgon. Zaobserwowano przypadki hipoglikemii. Po przedawkowaniu metadonu obserwowano występowanie toksycznej leukoencefalopatii.

Obligatoryjna jest natychmiastowa pomoc na oddziale ratunkowym lub oddziale intensywnej opieki medycznej (np. intubacja i wentylacja). Do leczenia objawów zatrucia można użyć specyficznych antagonistów receptora opioidowego (np. naloksonu). Dawki poszczególnych antagonistów receptora opioidowego są różne. W szczególności istotne jest wzięcie pod uwagę, iż lewometadon może mieć długotrwałe działanie depresyjne na układ oddechowy (do 75 godzin), podczas gdy antagoniści receptora opioidowego działają znacznie krócej (od 1 do 3 godzin). Dlatego też w momencie zmniejszenia skutków działania antagonistów, może być konieczne ponowienie wstrzyknięcia. Konieczne może być podjęcie kroków zapobiegających utracie temperatury i utrzymanie odpowiedniej objętości wewnątrznaczyniowej.

W przypadku doustnego zatrucia lewometadonem, płukanie żołądka można przeprowadzić tylko po podaniu antagonisty. Szczególnie istotne jest zabezpieczenie dróg oddechowych poprzez intubację zarówno w przypadku płukania żołądka, jak i przed podaniem antagonistów (możliwe wystąpienie wymiotów). W leczeniu zatruc alkoholem nie można stosować 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 uzależnienia od opioidów. Kod ATC: N07BC05.

Lewometadonu chlorowodorek jest syntetycznym opioidem, 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 substancji opioidowych (lub) i opioidowych leków przeciwbólowych oparte jest na dwóch mechanizmach: z jednej strony lewometadon, jako syntetyczny agonista receptorów opioidowych wywołuje działanie podobne do działania morfiny, które hamuje objawy odstawienia u osób uzależnionych od substancji

opiodowych (lub) i opiodowych leków przeciwbólowych. Z drugiej strony, zależnie od dawki i czasu trwania terapii substytucyjnej, długotrwałe stosowanie doustne lewometadonu może prowadzić do tolerancji, która blokuje działanie pozajelitowo podanych opiodów, subiektywnie postrzegane jako działanie euforyczne.

Działanie terapii substytucyjnej zaczyna się po 1-2 godzinach od podania doustnego, a w przypadku pojedynczego podania trwa od 6 do 8 godzin. Po wielokrotnym podaniu, czas działania leku jest przedłużony do 22-48 godzin z uwagi na osiągnięcie równowagi farmakokinetycznej, tak więc wystarczające jest podanie leku raz na dobę.

Lewometadon, jako agonista receptora opiodowego, wywołuje długotrwałą depresję oddechową, która osiąga maksimum po 4 godzinach i może trwać do 75 godzin. Poza działaniem typowym dla opiodów, jak uspokojenie polekowe, euforia i zwężenie źrenic, lewometadon wywołuje inne działanie farmakologiczne, takie jak bradykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zwężenie oskrzeli i zmniejszenie objętości moczu. Długotrwałe przyjmowanie lewometadonu powoduje uzależnienie, podobne do uzależnienia od heroiny i morfiny.

Wydłużenie odcinka QT

Badania kliniczne u 39 pacjentów wykazały skrócenie skorygowanego odstępu QTc po zmianie metadonu na lewometadon i wskazują na poprawę profilu bezpieczeństwa kardiologicznego lewometadonu. Badania u osób wolno metabolizujących CYP2B6 wskazują, że ryzyko wydłużenia QTc u tych pacjentów może być zwiększone ze względu na opóźniony metabolizm enancjomeru S obecnego w racemacie metadonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

W przypadku doustnej dawki dobowej 30 mg, stężenie leku w osoczu w stanie równowagi jest osiągnięte w ciągu 4-5 dni.

Dystrybucja

Substancja ma względnie dużą objętość dystrybucji wynoszącą 3-4 l/kg mc. 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-glikoproteina i albuminą.

Metabolizm

Do chwili obecnej zidentyfikowano 32 metabolity metadonu. 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. Wydalenie 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 wraz z czasem trwania terapii, u osób w podeszłym wieku i w przypadku przewlekłych chorób wątroby.

Lewometadon nie podlega dializie. Jednakże w przypadku bezmoczności nie występuje ryzyko kumulacji, gdyż w tym przypadku lek jest usuwany jedynie z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Lewometadon przenika do mleka ludzkiego i przenika barierę łożyskową. Stężenie we krwi pępowinowej jest mniejsze niż stężenie w osoczu matki. Nie ma korelacji pomiędzy stężeniem w osoczu matki/krwi pępowinowej a stężeniem obserwowanym w płynie owodniowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku ostrego zatrucia zgon następuje na skutek zatrzymania oddechu. Wartości LD₅₀ lewometadonu po podaniu dożylnym wynoszą między 13,6 a 28,7 mg/kg mc. u myszy i 8,7 mg/kg mc. u szczurów.

W badaniach przedklinicznych główne narządy docelowe po podaniu podprzewlekłym i przewlekłym to układ oddechowy (depresja oddechowa) i wątroba (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT), 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 niewielki efekt klastogenny. Obecnie nie można ocenić ryzyka przy zastosowaniu klinicznym. Długotrwałe badania prowadzone na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego.

Toksyczność reprodukcyjna

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

U szczurów podawanie metadonu przez 5 dni w dawce dobowej 20 mg/kg mc. powodowało zmniejszenie masy gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych i jąder. U potomstwa samców leczonych metadonem (do 38 mg/kg mc. na dobę) obserwowano zwiększoną umieralność 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 skutkowało znaczącym zmniejszeniem stężenia testosteronu we krwi u potomstwa płci męskiej (możliwy jest antagonizm z naloksonem).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Betainy chlorowodorek
Glicerol
Karmel (E150C)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelki 5 mL, 10 mL, 20 mL, 60 mL i 100 mL: 2 lata.

Butelka 1000 mL: 3 lata.

Butelki 60 mL, 100 mL, 1000 mL (roztwór doustny): 12 tygodni po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- 5, 10 lub 20 mL butelki jednodawkowe ze szkła (typu III) barwy bursztynowej z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci (polietylen).
- 60 lub 100 mL butelki wielodawkowe ze szkła (typu III) barwy bursztynowej, z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci (polietylen) i polietylenową wkładką (adaptor do pipety). Pipeta 5 mL jest wyskalowana od 0,25 mL do 5 mL z podziałką co 0,25 mL, jest dostarczona wraz z butelką.
- 1000 mL butelka wielodawkowa PVC barwy bursztynowej, zamknięta polipropylenową zakrętką z polietylenową (EPE) uszczelką, i wielowarstwowym, wewnętrznym zabezpieczeniem (PET/pianka poliolefinowa/aluminium/PET). Opakowanie zawiera kubeczek dozujący z polistyrenu, z podziałką od 1 mL do 6 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.,
Strada Statale 67, Loc. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze),
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25518

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpień 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 październik 2023

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