

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosubłana, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 5 mg lewometadonu chlorowodoru, co odpowiada 4,48 mg lewometadonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml koncentratu zawiera 1,8 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218) oraz 0,2 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E 216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu doustnego.

Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór o gorzkim smaku, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lewometadonu chlorowodorek, substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym Levosubłana, stosowany jest w doustnej terapii podtrzymującej uzależnienia od opioidów (leczenie substytucyjne) u osób dorosłych w połączeniu z nadzorem medycznym oraz odpowiednią opieką psychospołeczną odpowiednio do podstawy prawnej zgodnej z przepisami krajowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy może zostać przepisany wyłącznie przez lekarza specjalistę doświadczonego w leczeniu osób uzależnionych od leków.

Lewometadon działa co najmniej przez 24 godziny i należy podawać go codziennie o tej samej porze.

Dawkowanie

Lewometadon jest w przybliżeniu dwa razy bardziej skuteczny od racematu metadonu.

Dorośli

Ten produkt leczniczy należy przyjmować doustnie z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Ten produkt leczniczy musi być przygotowany do zastosowania przez pracownika służby zdrowia.

Dawka powinna być podawana i odmierzona wyłącznie przez lekarza lub przez osobę wyznaczoną przez lekarza (np. farmaceutę).

Dawka produktu do podania nigdy nie może zostać odmierzona przez pacjenta.

Należy postępować zgodnie ze wskazówkami zawartymi w niniejszym punkcie „Sposób podawania” oraz w punkcie 6.6 niniejszej Charakterystyki.

Dawkę początkową należy podać rano.

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciu.

Dawkę produktu należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dawkowanie opiera się na występowaniu objawów odstawiennych i powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta i jego sytuacji. Na ogół należy stosować najmniejszą możliwą dawkę podtrzymującą po dostosowaniu dawki.

Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących dawkowania, które mogą różnić się od dawkowania opisanego poniżej.

Rozpoczęcie leczenia

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi od 10 do 15 mg. W przypadkach, gdy tolerancja na opioidy jest wysoka, dawka początkowa może zawierać się między 12,5 a 20 mg.

Należy pamiętać, że utrata tolerancji na opioidy może nastąpić w ciągu kilku dni po przerwaniu stosowania lub redukcji dawki regularnie stosowanych opioidów.

U pacjentów z niskim lub niejasnym progiem tolerancji (np. po wyjściu z więzienia) należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

W celu uniknięcia zespołu odstawiennego, można podać dodatkową dawkę wieczorem pierwszego dnia w zależności od subiektywnej i obiektywnej oceny działania leku. Podanie dodatkowej dawki może nastąpić jedynie w szpitalu pod ścisłą kontrolą lekarską.

Jeśli wystąpią objawy odstawienne, dawkę należy zwiększać stopniowo, najwyżej o 2,5 – 5 mg lewometadonu chlorowodoru na raz. Dostosowywanie dawki jest zakończone, jeśli objawy odstawienne ustają. Należy brać pod uwagę granice indywidualnej tolerancji.

Odmierzanie dawki w czasie dostosowania dawki odbywa się za pomocą zawartej w opakowaniu pipety z podziałką o dokładności 0,25 ml (co odpowiada 1,25 mg lewometadonu chlorowodoru; opakowania 100, 150, 300 i 500 ml) lub za pomocą miarki z podziałką co 0,5 ml (co odpowiada 2,5 mg lewometadonu chlorowodoru; opakowanie 1000 ml). Precyzyjnie odmierzona dawka pojedyncza może być rozcieńczona w różnych objętościach w zależności od zaleceń lekarza (patrz punkt 6.6 – informacje dotyczące typów rozcieńczeń i punkt 6.3 – informacje dotyczące okresu ważności).

Lewometadonu chlorowodorek	Levosubłana, 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego (pipeta z podziałką co 0,25 ml lub miarka z podziałką o skali co 0,5 ml)
2,5 mg	0,5 ml
5 mg	1 ml
7,5 mg	1,5 ml
10 mg	2 ml
12,5 mg	2,5 ml
15 mg	3 ml
17,5 mg	3,5 ml
20 mg	4 ml
22,5 mg	4,5 ml
25 mg	5 ml
27,5 mg	5,5 ml
30 mg	6 ml
32,5 mg	6,5 ml
35 mg	7 ml
37,5 mg	7,5 ml
40 mg	8 ml
42,5 mg	8,5 ml
45 mg	9 ml

47,5 mg	9,5 ml
50 mg	10 ml

Terapia podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać maksymalnie o 5 mg na raz, aż do czasu uzyskania dawki podtrzymującej. Lewometadon ma wolne tempo eliminacji, co prowadzi do wolnego rozwoju tolerancji, a każde zwiększenie dawki może powodować depresję oddechową w ciągu 1-2 tygodni.

Większość pacjentów w celu uzyskania bezpiecznego i skutecznego leczenia podtrzymującego wymaga dawki 30-60 mg na dobę; jednak niektórzy pacjenci mogą potrzebować większej dawki. Większe dawki można podawać wyjątkowo i w indywidualnych przypadkach, jeśli jest to uzasadnione i jedynie wtedy, gdy na pewno wykluczy się jednoczesne przyjmowanie innych produktów tego typu (np. narkotyków). Zaleca się określenie stężenia lewometadonu w osoczu.

Zazwyczaj lewometadon podawany jest raz na dobę. Częstsze podawanie wiąże się z ryzykiem kumulacji i przedawkowania produktu.

Zmiana na inną terapię substytucyjną

Jeśli pacjent leczony był skojarzeniem agonisty/antagonisty (np. buprenorfina), dawkę należy zmniejszać stopniowo podczas rozpoczynania leczenia lewometadonem. Dawka lewometadonu powinna być zmniejszana stopniowo o 15-25 mg na dobę, jeśli leczenie lewometadonem ma być przerwane i planuje się rozpoczęcie stosowania buprenorfiny podjęzykowo (szczególnie w skojarzeniu z naloksonem). Wyższe dawki lewometadonu mogą prowadzić do indukowania objawów odstawiennych spowodowanych silniejszym wiązaniem buprenorfiny do μ -receptora i jego częściowego agonizmu. W celu uniknięcia zespołu abstynencyjnego, wprowadzanie buprenorfiny należy rozpocząć, gdy widoczne są obiektywne objawy odstawiennych.

W przypadku zmiany z metadonu na lewometadon, należy rozważyć stosunek dawek 2:1 (metadon : lewometadon), np. 20 mg metadonu chlorowodoru odpowiada 10 mg lewometadonu chlorowodoru (2 ml produktu Levosublanu, 5 mg/ml - koncentrat do sporządzania roztworu doustnego). Niektórzy pacjenci mogą wymagać dodatkowego dostosowania dawki podczas zmiany leczenia z metadonu na lewometadon.

Zmiana dawkowania

Zmiana dawki powinna być przeprowadzona przez lekarza odpowiedzialnego za dalsze leczenie, zawsze w porozumieniu z lekarzem odpowiedzialnym za ustalenie dawek podtrzymujących.

Zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia musi następować stopniowo, jeśli możliwe małymi krokami (zmniejszanie dawki o 2,5- 5 mg lewometadonu chlorowodoru) przez kilka tygodni, a nawet miesięcy w oparciu o indywidualne potrzeby pacjenta zwracając szczególną uwagę na ewentualne równoległe zażywanie narkotyków(kontrolowanie próbek moczu).

Szybkie odstawienie lewometadonu prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych i spadku tolerancji na opiaty w ciągu krótkiego czasu.

Duże dawki opiatów tolerowane są jedynie jeśli przyjmowane są przez dłuższy czas. Dlatego należy wyraźnie poinformować pacjenta o schemacie tolerancji opiatów i ryzyku nawrotu w tym o możliwym przedawkowaniu zakończonym zgonem.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Levosublanu u dzieci i młodzieży z powodu niewystarczających dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Osoby starsze w wieku od 65 lat

W celu uniknięcia przedawkowania, u starszych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmniejszony klirens.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

W przypadku niewydolności nerek lub łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby, może być konieczne wydłużenie okresu między poszczególnymi dawkami lub zmniejszenie dawki. W przypadku stabilnej przewlekłej choroby wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki podtrzymującej (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Pacjentki w ciąży

U pacjentek w ciąży może być konieczne dawkowanie dwa razy na dobę ze względu na przyspieszony metabolizm poprzez indukcję enzymów, zmniejszone wchłanianie oraz zwiększony klirens (dalsze informacje - patrz punkt 4.6).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Levosublana

Produkt Levosublana należy rozcieńczać za pomocą rozcieńczalników o dużej lepkości zawierających środek konserwujący w dowolnie wybranych proporcjach lub za pomocą wody oczyszczonej w stosunku do 1:3 (1 część koncentratu i do 2 części wody oczyszczonej) w przypadku roztworu przeznaczonego do stosowania w domu. Do użytku natychmiastowego koncentrat należy rozcieńczyć w wodzie lub soku owocowym (np. jabłkowym lub pomarańczowym, oprócz soku grapefruitowego – patrz punkt 4.5), patrz punkt 6.6. Opakowanie zawiera pipetę z podziałką (dla opakowań 100, 150, 300, 500 ml) lub miarkę z podziałką (opakowanie 1000 ml) przeznaczone do odmierzenia wymaganej dawki.

W celu uniknięcia pomyłki, należy opisać używaną butelkę rodzajem rozpuszczalnika i stężeniem roztworu w mg/ml oraz datą sporządzenia roztworu.

Dawka dobową musi być przyjmowana pod nadzorem i kontrolą wzrokową (np. w aptece) zgodnie z podstawą prawną i odpowiednimi przepisami krajowymi, chyba że krajowe wytyczne zalecają inaczej. Należy poinformować pacjenta, że podanie doustne jest jedynym dozwolonym i bezpiecznym sposobem podania tego produktu leczniczego. Lekarz powinien również wyraźnie podkreślić jakie mogą być konsekwencje nieprawidłowego przyjmowania produktu leczniczego.

W przypadku gdy produkt leczniczy ma być podawany w domu pacjenta, lekarz musi bezwzględnie upewnić się, że:

- wykluczone jest wszelkie ryzyko dla pacjenta i innych osób wynikające z faktu przyjmowania produktu leczniczego w domu
- pacjent stosuje przepisaną substancję do leczenia substytucyjnego wyłącznie zgodnie z przeznaczeniem

Podawanie produktu leczniczego w domu pacjenta należy przerwać natychmiast, jeśli produkt jest nadużywany.

Czas trwania leczenia odpowiada ramom ogólnej koncepcji terapeutycznej, postępowaniu terapii substytucyjnej, ustalonym celom leczenia oraz indywidualnym potrzebom pacjenta.

Leczenie może być krótkoterminowe (np. terapia substytucyjna pacjentów uzależnionych w trakcie hospitalizacji) lub długoterminowe.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania roztworu doustnego przed podaniem znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- ciężka astma oskrzelowa i inne stany związane z niedrożnością oskrzeli
- umiarkowana lub ciężka niewydolność ośrodka oddechowego i czynności oddechowej
- wydłużenie odstępu QT, w tym wrodzony zespół wydłużonego QT
- porażenna niedrożność jelit i ostre zaburzenia dotyczące jamy brzusznej

Tak jak w przypadku wszystkich opioidów, nie należy podawać tego produktu leczniczego pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby ponieważ może to powodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie:

Należy brać pod uwagę, że lewometadon jest w przybliżeniu dwa razy bardziej skuteczny od racematu metadonu (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia należy zachować szczególną ostrożność w następujących przypadkach:

- pacjenci z grupy wysokiego ryzyka: próby samobójcze z użyciem opiatów, szczególnie w skojarzeniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem i innymi lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy mogą być częścią stanu klinicznego uzależnienia. U pacjentów wykazujących uporczywe zachowania wysokiego ryzyka razem z niekontrolowanym spożyciem leków mimo odpowiedniej interwencji farmakoterapeutycznej należy przeprowadzić indywidualną ocenę przypadku i rozważyć indywidualny schemat dawkowania łącznie z hospitalizacją.
- ostre zaburzenia dotyczące jamy brzusznej. Tak jak w przypadku innych μ -agonistów, leczenie metadonem może maskować diagnozę lub kliniczny obraz u pacjentów z ostrymi zaburzeniami dotyczącymi brzucha. Z tego powodu pacjentów z objawami ostrych zaburzeń dotyczących jamy brzusznej podczas leczenia substytucyjnego należy dokładnie kontrolować aż do uzyskania diagnozy.

Lewometadon jest lekiem o pierwotnym potencjale uzależniającym i w przypadku przedłużającego się lub powtarzającego się stosowania może powodować uzależnienie. Może wystąpić fizyczne i psychiczne uzależnienie oraz wzrost tolerancji. Lewometadon może powodować senność i ograniczenie świadomości. Po wielokrotnym zastosowaniu może wystąpić tolerancja na te działania.

Nagłe przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie objawów odstawiennych.

Lewometadon może być zalecany jedynie przez lekarzy upoważnionych do leczenia pacjentów uzależnionych od opiatów i (lub) opioidów, ponieważ zwykle dawkowanie stosowane w leczeniu substytucyjnym u pacjentów bez tolerancji na opiaty może prowadzić do ciężkiego zatrucia zakończonego zgonem.

Motoryka przewodu pokarmowego

Opioidy, w tym lewometadon, mogą powodować zaparcia, które są szczególnie groźne dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu należy wcześniej wdrożyć leczenie zapobiegające zaparciom.

Środki ostrożności

Konieczna jest dokładna kontrola medyczna w następujących przypadkach:

- niedociśnienie z hipowolemią,
- zaburzenia dotyczące dróg żółciowych,
- niedrożność i stany zapalne jelit,
- rozrost gruczołu krokowego z zaleganiem moczu,
- zdiagnozowane lub podejrzewane wydłużenie odstępu QT (co może być spowodowane również stosowaniem innych leków) lub zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemia,
- znacząca klinicznie bradykardia,
- zaawansowana lub niedokrwienna choroba serca,
- stwierdzone w wywiadzie zaburzenia przewodzenia w sercu,
- stosowanie leków przeciwarytmicznych klasy I i III,
- ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6),
- zaburzenia świadomości,

- jednoczesne stosowanie innych produktów o depresyjnym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy lub czynność oddechową,
- zaburzenia, w których należy unikać depresji oddechowej,
- zwiększone ciśnienie śródczaszkowe,
- rozpoczęcie lub zakończenie leczenia antyretrowirusowego, ponieważ substancje antyretrowirusowe mogą zmniejszać lub zwiększać stężenie metadonu (patrz punkt 4.5),
- zapalenie trzustki,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
- drgawki,
- niedoczynność tarczycy,
- niedoczynność kory nadnerczy,
- wstrząs,
- myasthenia gravis.

Szczególne czynniki ryzyka u pacjentów stosujących leczenie substytucyjne

- Lewometadon może powodować nadużywanie i uzależnienie, podobnie jak inne silne opioidy.
- Podczas terapii substytucyjnej wymagane są okresowe badania moczu na obecność opiatów (nawet analiza ilościowa), barbituranów, metakwalonu i benzodiazepin oraz, jeśli konieczne, na obecność kokainy i amfetaminy oraz ich metabolitów; patrz podstawy prawne w odpowiednich przepisach krajowych.
- W przypadku stosowania dużych dawek dobowych konieczna jest dokładna kontrola medyczna pod kątem zaburzeń umysłowych i somatycznych.
- Leczenie z zastosowaniem antagonistów opioidów prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych.
- Przerwanie leczenia należy przeprowadzać stopniowo, w celu uniknięcia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.2).

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne

Należy uprzedzić pacjenta, że jednoczesne stosowanie produktu Levosublanu oraz leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne (alkohol, nielegalnie opiaty, leki mające wpływ na OUN jak leki uspokajające lub inne substancje) może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli podjęto decyzję o jednoczesnym stosowaniu produktu Levosublanu i leku uspokajającego, należy zastosować najniższą dawkę przez możliwie najkrótszy okres.

Należy ściśle obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i uspokojenia.

W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia rytmu serca

Badania kliniczne wykazały, że podczas leczenia dużymi dawkami metadonu (>100 mg na dobę) niezbyt często występuje wydłużenie odstępu QT. W konsekwencji występuje ryzyko rozwoju polimorficznej komorowej tachykardii (*torsade de pointes*). Zaleca się wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem metadonu, szczególnie u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka dla wystąpienia wydłużenia odstępu QT lub w przypadku jednoczesnego stosowania substancji, które potencjalnie mogą powodować wydłużenie odstępu QT.

Badania EKG należy powtórzyć 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia w celu ustalenia i oceny wpływu metadonu chlorowodoru na odstęp QT.

Ponadto, badania EKG należy wykonać przed zwiększeniem dawki o 50 mg na dobę oraz siedem dni po zwiększeniu dawki.

Jednak zalecenia te odnoszą się do racematu metadonu. Lewometadon wykazuje lepszy profil stosunku korzyści do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z racemicznym metadonem i w konsekwencji przejawia zmniejszone ryzyko wystąpienia arytmii.

Pluca i oddychanie

Tak jak w przypadku innych opioidów, lewometadon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłym sercem płucnym oraz u pacjentów z ograniczoną rezerwą oddechową, istniejącym upośledzeniem czynności oddechowej, niedotlenieniem lub hiperkapnią. Nawet przy zwykłych dawkach terapeutycznych narkotyków w tej grupie pacjentów może wystąpić obniżenie aktywności układu oddechowego z jednoczesnym zwiększeniem oporu w drogach oddechowych i końcowym bezdechem. U pacjentów predysponowanych do takich zjawisk atopowych może dojść do zaostrzenia istniejącej astmy oskrzelowej, nasilenia wykwitów skórnych i eozynofilii.

Ciśnienie śródczaszkowe

Depresyjny wpływ narkotyków na oddychanie i ich zdolność do zwiększania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego mogą ulec znacznemu nasileniu w przypadku wystąpienia urazu głowy lub wcześniej istniejącego wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Ponadto opioidy wywołują działania niepożądane, które mogą maskować przebieg kliniczny u pacjentów z urazami głowy. U takich pacjentów lewometadon jako μ -agonistę, należy stosować z zachowaniem ostrożności i tylko wtedy, gdy zostanie to uznane za konieczne.

Informacje dodatkowe

Przerwanie leczenia po wielokrotnym stosowaniu lub po podaniu antagonisty opioidów powoduje zespół odstawienny.

Stosowanie lewometadonu u pacjentów bez wytworzonej tolerancji na opioidy zagraża życiu i może prowadzić do zgonu przez zatrzymanie oddechu. Z tego powodu ten produkt leczniczy należy koniecznie przechowywać w bezpiecznym miejscu, niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Produkt leczniczy Levosubłana przeznaczony jest wyłącznie do terapii substytucyjnej i może być podawany wyłącznie doustnie. Dożylnie podanie produktu leczniczego Levosubłana może powodować ciężkie działania niepożądane (takie jak sepsa, zapalenie żył lub zator tętnicy płucnej) zakończone zgonem.

Jednoczesne stosowanie narkotyków i innych substancji odurzających

Przyjmowanie narkotyków, spożywanie alkoholu i stosowanie innych produktów leczniczych podczas terapii substytucyjnej może powodować stany zagrażające życiu i dlatego należy się tego wystrzeżać.

Jeśli to konieczne, można wykonywać regularne badania moczu w celu wykrycia jednoczesnego stosowania innych nielegalnych substancji.

Ból i choroby współistniejące podczas terapii substytucyjnej

- Działanie przeciwbólowe lewometadonu może maskować objawy chorób współistniejących. Należy poinformować o tym fakcie pacjenta lub, jeśli konieczne, odpowiednio go kontrolować.
- W przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych w trakcie terapii substytucyjnej, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego leczenia przeciwbólowego po sprawdzeniu współzależności (leczenie w specjalistycznym centrum w stosownych przypadkach).
- Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów starszych, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i ciężkimi, przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Levosubłana u dzieci i młodzieży.

Ten produkt leczniczy zawiera **metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu**

parahydroksybenzoesan (E 216), które mogą powodować reakcje alergiczne w tym reakcje typu późnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Większość badań interakcji zostało przeprowadzonych z metadonem, ale dotyczy to również lewometadonu.

Interakcje farmakokinetyczne

Inhibitory P-glikoproteiny: metadon jest substratem p-glikoproteiny; wszystkie substancje, które hamują

p-glikoproteinę (np. chinidyna, werapamil, cyklosporyna) mogą spowodować wzrost stężenia metadonu w surowicy. Farmakodynamiczne działanie metadonu może ulegać zwiększeniu również na skutek zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg.

Induktory izoenzymu CYP3A4: metadon jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Poprzez indukcję CYP3A4 zwiększa się klirens metadonu i spada jego stężenie w osoczu krwi. Substancje będące induktorami tego izoenzymu (barbiturany, karbamazepina, fenytoina, newirapina, ryfampicyna, efawirenz, amprenawir, spironolakton, deksametazon, *Hypericum perforatum* [ziele dziurawca zwyczajnego]), mogą nasilać metabolizm metadonu w wątrobie. Przykładowo, po trzech tygodniach leczenia efawirenzem w dawce 600 mg na dobę, średnie maksymalne stężenie i AUC w osoczu krwi zmniejszyły się u pacjentów leczonych metadonem (35-100 mg na dobę) odpowiednio o 48% i 57%.

Konsekwencje indukcji enzymów są wyraźniejsze, jeżeli induktor podaje się po rozpoczęciu leczenia metadonem. Jako konsekwencje takich interakcji obserwowano objawy odstawienne, a zatem konieczne może być zwiększenie dawki metadonu. Jeżeli induktor CYP3A4 zostanie odstawiony, dawkę metadonu należy zmniejszyć.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4: metadon jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Przez hamowanie CYP3A4 klirens metadonu jest zmniejszony. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. kanabinoidy, delawirdyna, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, cyprofloksacyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, sok grejpfrutowy, cymetydyna, fluoksetyna, fluwoksamina, nefazodon) może powodować wzrost stężenia metadonu w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy wykazano 40-100% różnicę wzrostu pomiędzy stężeniem w surowicy krwi a dawką metadonu. Jeśli pacjentowi przyjmującemu metadon przepisane są powyższe produkty lecznicze, należy brać pod uwagę ryzyko przedawkowania.

Produkty wpływające na kwasowość moczu: metadon jest słabą zasadą. Substancje zakwaszające mocz (takie jak chlorek amonu i kwas askorbinowy) mogą zwiększać klirens nerkowy metadonu. Pacjentom leczonym metadonem zaleca się unikanie produktów zawierających chlorek amonu.

Jednoczesne leczenie zakażenia wirusem HIV: przypuszcza się, że niektóre inhibitory proteazy (amprenawir, nelfinawir, abakawir, lopinawir/rytonawir i rytonawir/sakwinawir) zmniejszają stężenie metadonu w surowicy krwi. Podczas monoterapii rytonawirem obserwowano dwukrotny wzrost AUC metadonu. Stężenie w osoczu krwi zydowudyny (analog nukleozydu), podawanej doustnie lub dożylnie, ulega zwiększeniu podczas stosowania metadonu. Działanie to jest bardziej nasilone po doustnym podaniu zydowudyny niż po podaniu dożylnym. Wynika to prawdopodobnie z hamowania glukuronidacji zydowudyny, co prowadzi do zmniejszenia jej klirensu. Podczas leczenia metadonem, należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem toksyczności zydowudyny, w celu ewentualnego zmniejszenia jej dawki. Z powodu wzajemnych oddziaływań zydowudyny i metadonu (zydowudyna jest induktorem CYP3A4) podczas ich skojarzonego stosowania mogą rozwinąć się typowe objawy abstynencji opioidowej (ból głowy, ból mięśni, zmęczenie i rozdrażnienie).

Didanozyna i stawudyna: metadon opóźnia wchłanianie i zwiększa metabolizm pierwszego przejścia stawudyny i didanozyny, co skutkuje zmniejszeniem ich biodostępności.

Metadon może podwoić stężenie dezypraminy w surowicy krwi.

Jednoczesne leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C:

PEG-interferon alfa-2a/2b

W badaniach klinicznych wykazano, że PEG-interferon alfa-2a/2b nie wpływa na farmakokinetykę metadonu.

Telaprewir

W badaniach klinicznych wykazano, że telaprewir znacząco zmniejsza maksymalne stężenie metadonu w osoczu

Interakcje farmakodynamiczne

Antagoniści opioidów: nalokson i naltrekson neutralizują działania metadonu i indukują objawy odstawienne. Podobnie buprenorfina, która może wywołać objawy odstawienne.

Leki uspokajające, uspokajająco-nasenne takie jak benzodiazepiny i leki pokrewne (np. inne opioidy, alkohol, barbiturany, chloral wodzianu i klometiazol, przeciwłękowe, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne):

Jednoczesne stosowanie opioidów i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, niedociśnienia, śpiączki i zgonu z uwagi na dodatkowe działanie hamujące na OUN. Należy ograniczyć dawkę i czas jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4). Leki przeciwpsychotyczne mogą wzmacniać działanie uspokajające i hipotensyjne metadonu.

Zahamowanie perystaltyki: jednoczesne stosowanie metadonu i produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit (loperamid i difenoksylat) może powodować ciężkie zaparcia i zwiększać działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Opioidy w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory muskarynowe mogą powodować ciężkie zaparcia lub niedrożność porażenną jelit, szczególnie podczas długotrwałego stosowania.

Wydłużenie odstępu QT: metadonu nie należy stosować w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstępek QT, takimi jak leki przeciwartmicyjne (sotalol, amiodaron i flekainid), leki przeciwpsychotyczne (tiorydazyna, haloperidol, sertindol, fenotiazyny i zyprazydon), leki przeciwdepresyjne (paroksetyna, sertralina) lub antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna).

Inhibitory MAO: jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO może prowadzić do nasilonego zahamowania ośrodkowego układu nerwowego, ciężkiej hipotonii i (lub) bezdechu.

Leki przeciwbólne: działanie przeciwbólne terapii substytucyjnej może być niewystarczające u pacjentów otrzymujących stałą dawkę lewometadonu, u których wystąpił uraz fizyczny, ból pooperacyjny lub ostry ból z innych przyczyn.

Tacy pacjenci powinni otrzymywać leki przeciwbólne, w tym opioidy, wskazane u innych pacjentów odczuwających ból z podobnych przyczyn. Pacjenci stosujący leczenie lewometadonem, którzy otrzymują opioidy w celu leczenia ostrego bólu ze względu na tolerancje opioidów spowodowaną lewometadonem, mogą wymagać większych i (lub) częstszych dawek w porównaniu do innych pacjentów, u których nie występuje tolerancja.

Interakcje diagnostyczne/laboratoryjne

Badania opróżniania żołądka: opioidy mogą opóźnić opróżnianie żołądka, a tym samym prowadzić do nieprawidłowych wyników badań.

Obrazowanie wątroby i dróg żółciowych za pomocą technetu Tc 99m-disofenin: wprowadzenie technetu Tc 99m-disofenin do jelita cienkiego może być nieskuteczne, ponieważ opioidy mogą powodować zwężenie zwieracza Oddiego i zwiększone ciśnienie w drogach żółciowych. Takie działania prowadzą do opóźnienia wizualizacji i tym samym przypominają niedrożność przewodu żółciowego wspólnego.

Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego: ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być zwiększone; działanie to jest wynikiem depresji oddechowej wywołanej retencją dwutlenku węgla.

Aktywność amylazy lub lipazy w osoczu krwi: stężenie amylazy lub lipazy w osoczu krwi może być zwiększone, ponieważ opioidy mogą powodować zwężenie zwieracza Oddiego i zwiększone ciśnienie w drogach żółciowych; może mieć to wpływ na oznaczanie tych enzymów do 24 godzin po podaniu leku.

Badania moczu: metadon może wpływać na badania moczu i dawać dodatni wynik kontroli antydopingowej.

Testy ciążowe: metadon może zaburzać wyniki testu ciążowego z moczu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji zostały przeprowadzone jedynie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Lewometadon przenika przez barierę łożyska.

Stosowanie lewometadonu w okresie ciąży musi być dokładnie określone i musi mu towarzyszyć odpowiednia kontrola, najlepiej w wyspecjalizowanym ośrodku medycznym.

Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może prowadzić do przyzwyczajenia i uzależnienia płodu oraz do objawów odstawiennych, depresji oddechowej i niskiej masy ciała u noworodka. W celu zminimalizowania ryzyka uszkodzenia płodu należy w czasie ciąży zapewnić odpowiednie leczenie substytucyjne i przeciwdziałanie objawom odstawiennym. Może być konieczne zwiększenie dawki z uwagi na indukcję enzymów w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę korzyści dla płodu, może być wskazane podzielenie dawki dobowej aby uniknąć wysokich stężeń w osoczu i aby skompensować przyspieszony rozkład lewometadonu, a tym samym zapobiegać objawom odstawiennym.

Zmniejszenie dawki lub odstawienie leku podczas ciąży musi być zawsze przeprowadzane pod ścisłą kontrolą stanu matki i dopiero po dokładnej ocenie bilansu korzyści i ryzyka.

Proces odstawienia leku u noworodka powinien być przeprowadzony w odpowiednim oddziale intensywnej opieki medycznej dla dzieci, ponieważ lewometadon może powodować u płodu stan uzależnienia oraz objawy odstawienne u noworodka, które wymagają leczenia.

Około 60-80% noworodków wymaga leczenia szpitalnego z powodu zespołu abstynencyjnego. Może być konieczne dostosowanie dawki (szczególnie zmniejszenie dawki) w ciągu 1-2 tygodni po urodzeniu.

Karmienie piersią

Lewometadon przenika do mleka ludzkiego. Stężenie lewometadonu w mleku matki jest zazwyczaj małe i wzrasta w ciągu pierwszych 30 dni. Lekarz zdecydował czy dozwolone jest karmienie piersią podczas terapii substytucyjnej.

Ilość lewometadonu przenikającego do mleka ludzkiego nie jest wystarczająca do usunięcia ewentualnych objawów odstawiennych występujących u noworodka.

Płodność

Wydaje się, że metadon nie zaburza płodności kobiet.

Badania z udziałem mężczyzn podczas leczenia podtrzymującego metadonem wykazały, że racemiczny metadon zmniejsza stężenie testosteronu w surowicy i znacząco zmniejsza objętość ejakulacji i ruchliwość plemników. Liczba plemników u pacjentów leczonych racemicznym metadonem była dwa razy większa niż osób w grupie kontrolnej, ale odzwierciedla to brak rozcieńczenia wydzieliny nasiennej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ funkcje psychomotoryczne i poznawcze nie są zaburzone podczas stabilnej terapii substytucyjnej, lewometadon zazwyczaj nie wpływa, albo wpływa w niewielkim stopniu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. O tym, czy pacjent jest zdolny do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn musi zdecydować lekarz oceniając indywidualne reakcje i dawkowanie.

Nie zaleca się aktywnego uczestnictwa w ruchu drogowym na początku leczenia, w czasie dostosowania dawki, jeśli wystąpią objawy odstawienne oraz w przypadku jednoczesnego stosowania substancji, które mogą zaburzać funkcje poznawcze.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane lewometadonu są najczęściej takie same jak w przypadku innych opioidów – najczęściej opisywano nudności i wymioty. Te działania niepożądane obserwowano u około 20% pacjentów otrzymujących metadon w leczeniu ambulatoryjnym, gdzie kontrola medyczna jest często niezadowolająca. Długoterminowe stosowanie lewometadonu może prowadzić do uzależnienia podobnego jak w przypadku morfiny. Objawy odstawienne są podobne jak obserwowane w przypadku morfiny i heroiny, jednak mniej nasilone, ale trwające dłużej. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym lewometadonu jest depresja

oddechowa, która może pojawić się w fazie stabilizacji. Obserwowano bezdech, wstrząs i zatrzymanie akcji serca.

Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Działania te obserwowano częściej u osób bez tolerancji opioidów. Częstość występowania określono według następującej konwencji: 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 (MedDRA)	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	U pacjentów z uzależnieniem od opioidów i przewlekłym zapaleniem wątroby obserwowano odwracalną trombocytopenię.
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Podwyższone stężenie prolaktyny przy długotrwałym stosowaniu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zatrzymanie płynów
	Częstość nieznana	Jadłowstręt, hipokaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Euforia, omamy
	Niezbyt często	Dysforia, pobudzenie, bezsenność, dezorientacja, zmniejszone libido
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Uspokojenie
	Niezbyt często	Ból głowy, omdlenia
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, suchość oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Częstość nieznana	Utrata słuchu
Zaburzenia serca	Rzadko	Bradykardia, kołatanie serca, przypadki wydłużenia odstępu QT i <i>torsade de pointes</i> , zwłaszcza przy dużych dawkach metadonu
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca, niedociśnienie
	Rzadko	Wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Obrzęk płuc, zaostrzenie astmy, suchość błony śluzowej nosa, depresja oddechowa, szczególnie przy dużych dawkach
	Rzadko	Zatrzymanie oddechu
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, zapalenie języka
	Rzadko	Zwolnienie motoryki jelit (niedrożność)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Dyskineza dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Przejęściowa wysypka, pocenie się
	Niezbyt często	Świąd, pokrzywka, inna wysypka, a bardzo rzadko pokrzywka krwotoczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu, działanie antydiuretyczne
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obniżona potencja, mlekotok, bolesne miesiączkowanie, brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, senność
	Niezbyt często	Obrzęk kończyn dolnych, astenia, obrzęk, hipotermia
Badania diagnostyczne	Często	Przyrost masy ciała

Uwagi

Podczas długotrwałego stosowania lewometadonu, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego, działania

niepożądane ulegały stopniowemu złagodzeniu na przestrzeni kilku tygodni. Jednak zaparcia i potliwość często utrzymywały się.

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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zatrucie u osób nie leczonych wcześniej opiatami

Zagrażające życiu zatrucia mogą wystąpić nawet przy mniejszych stężeniach niż stosowane w terapii substytucyjnej, szczególnie u osób bez tolerancji (zwłaszcza u dzieci). U dorosłych bez tolerancji może to nastąpić przy zastosowaniu dawki około 10 mg lewometadonu chlorowodoru.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku do 5 lat zatrucie może wystąpić przy dawce około 0,5 mg, a u dzieci starszych poczynając od dawki około 1,5 mg lewometadonu chlorowodoru.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania lewometadonu

Interakcje między powstaniem i ciągłością tolerancji na opioidy a dawką lewometadonu chlorowodoru mogą być kompleksowe. Jeśli pacjent wykazuje objawy podmiotowe i przedmiotowe nadmiernego działania lewometadonu chlorowodoru charakteryzujące się „dziwnym samopoczuciem”, ograniczoną zdolnością koncentracji, sennieścią i zawrotami głowy podczas podnoszenia się do pozycji stojącej, zaleca się ograniczenie dawki.

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie objawia się depresją oddechową (zmniejszenie częstości oddechów i (lub) objętości oddechowej, oddech Cheyne-Stokesa, sinica), nadmierną sennieścią przechodzącą w stupor lub śpiączkę, zwężeniem źrenic, zwiótczeniem mięśni szkieletowych, wilgotną skórą i czasami bradykardią i niedociśnieniem. Ciężkie zatrucie, szczególnie po podaniu dożylnym, może powodować zatrzymanie oddechu, zapaść krążeniową, zatrzymanie akcji serca i zgon.

Leczenie przedawkowania

Jeśli to konieczne należy natychmiast wdrożyć leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej (np. intubację i sztuczne oddychanie). Stosowanie swoistych antagonistów opiatów (np. naloksonu) może być skuteczne w leczeniu objawów zatrucia. Dawki poszczególnych antagonistów opiatów różnią się od siebie (należy brać pod uwagę informacje od producenta!). Należy zwrócić szczególną uwagę, że depresyjne działanie na czynność oddechową w przypadku lewometadonu może być długotrwałe (36-48 godzin), podczas gdy antagoniści opiatów mają działanie krótkotrwałe (od 1 do 3 godzin). Po remisji działania antagonistycznego może być konieczne podanie kolejnego wstrzyknięcia. Konieczne może być podjęcie kroków zapobiegających nadmiernemu zmniejszeniu temperatury ciała i utrzymanie odpowiedniej objętości płynów.

U pacjentów fizycznie uzależnionych od opioidów, podanie zwykłej dawki antagonisty opiatów spowoduje ostre objawy odstawienne. Dlatego, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania antagonistów u tych pacjentów. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli mimo wszystko należy wdrożyć takie postępowanie w celu leczenia ciężkiej depresji oddechowej.

W przypadku zatrucia lewometadonem podanym doustnie, płukanie żołądka można wykonać dopiero po leczeniu antagonistami.

Ochrona układu oddechowego drogą intubacji ma szczególne znaczenie w przypadku płukania żołądka, jak również przed podaniem antagonisty (możliwe wywołanie wymiotów).

Lewometadonu chlorowodorek nie ulega dializie.

Odstawienie lewometadonu chlorowodoru

Objawy odstawiennic mogą wystąpić w czasie 24 godzinnej przerwy pomiędzy dawkami, jeśli przepisana dawka lewometadonu jest za mała (niezdolność nosa, objawy ze strony brzucha, biegunka, ból mięśni, lęk). Lekarz nadzorujący leczenie powinien być świadomy, że dawkowanie może zostać zmienione, jeśli pacjent zgłasza wystąpienie objawów odstawiennic.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów

Kod ATC: N07BC05

Mechanizm działania

Lewometadon jest silnym agonistą receptorów opioidowych działającym szczególnie na μ receptory.

Lewometadon ma minimalne powinowactwo do receptorów κ - i δ -opiodowych.

Działanie farmakodynamiczne

Lewometadon jest aktywnym enancjomerem racemicznego metadonu. Poprzez aktywację receptorów μ -opiodowych, lewometadon hamuje przekazywanie synaptyczne w ośrodkowym układzie nerwowym, a także w splocie nerwowym błony mięśniowej jelita.

Działanie farmakologiczne lewometadonu jest podobne do działania morfiny. Skutkiem tego działania jest analgezyja, depresja oddechowa, tłumienie kaszlu, nudności i wymioty, zaparcie, zatrzymanie moczu (spowodowane spowolnieniem perystaltyki mięśni gładkich przy jednoczesnym zwiększeniu napięcia) oraz zwężenie źrenic. Uzależnienie fizyczne oraz objawy odstawiennic rozwijają się wolniej niż w przypadku morfiny czy heroiny. Lewometadon może tłumić objawy odstawiennic występujące po odstawieniu innych silnych opioidów. Może rozwinąć się tolerancja na jego działanie z wyjątkiem zaparcia i zwężenia źrenic.

Działanie rozpoczyna się po 30-60 minutach po podaniu doustnym lub 10-20 minutach po podaniu pozajelitowym. Mimo szybszego działania po podaniu pozajelitowym, działanie po podaniu doustnym trwa dłużej, utrzymując się przez 6-8 godzin. Działanie może być wydłużone do 22-48 godzin u pacjentów uzależnionych fizycznie oraz u pacjentów otrzymujących dawki wielokrotne lewometadonu chlorowodoru. Działanie depresyjne na układ oddechowy może utrzymywać się przez 36-48 godzin po podaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewometadon należy do opioidów rozpuszczalnych w lipidach i jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, jednak przechodzi dość intensywny metabolizm pierwszego przejścia. Biodostępność jest większa niż 80%.

Dystrybucja

Lewometadon wiąże się z albuminami oraz innymi białkami osocza krwi i białkami tkankowymi (prawdopodobnie lipoproteinami). Stężenia lewometadonu w płucach, wątrobie i nerkach są zdecydowanie większe niż we krwi. Właściwości farmakokinetyczne lewometadonu są raczej nietypowe, ponieważ ekstensywnie wiąże się on z białkami tkanek i powoli przemieszcza się między rezerwuarem tkankowym i osoczem. Lewometadon jest wydzielany w pocie i obecny w ślinie, mleku kobiecym oraz krwi pępowinowej.

Biotransformacja

Metadon metabolizowany jest głównie w wątrobie, gdzie ulega N-demetylacji (lewometadon ulega demetylacji w mniejszym stopniu niż dekstrometadon). Do tej pory zidentyfikowano 32 metabolity, jednak tylko 2% podanej dawki odpowiada dwóm farmakologicznie aktywnym metabolitom. Metabolizm jest częściowo stereoselektywny mając na uwadze, że CYP2C19 metabolizuje lewometadon.

Badania wskazują, że czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego jest zmienny i wynosi od 1 doby do kilku tygodni. W czasie leczenia klirens lewometadonu jest przyspieszony ze względu na autoindukcję metabolizmu CYP3A4.

Eliminacja

Eliminacja lewometadonu chlorowodoru i jego metabolitów zachodzi przez nerki i drogi żółciowe. Średni okres półtrwania wynosi 25 godzin (13-47 godzin), ale jest bardzo zróżnicowany u poszczególnych pacjentów. Wydalanie nerkowe stanowi większą część mechanizmu wydzielenia przy zastosowaniu dużych dawek: po podaniu dawki > 80 mg, około 60% lewometadonu chlorowodoru w postaci niezmienionej jest odzyskiwane. Efekt kumulacji oraz wydłużona eliminacja mogą być wyjaśnione wysokim powinowactwem wiązania do tkanek charakteryzującym metadon.

Wydalanie nerkowe w dużym stopniu zależy od pH i zwiększa się wraz ze zmniejszającym się pH moczu. Lewometadon i dekstrometadon mają różny okres półtrwania (odpowiednio $t_{1/2}$ =37,5 i 28,6 godzin). Od 10 do 45% odzyskanej ilości wydalane jest z żółcią. Metabolity metadonu chlorowodoru znajdują się również w pocie.

Lewometadonu chlorowodorek nie ulega dializie.

Nie ma niebezpieczeństwa nagromadzenia substancji z powodu zatrzymania moczu, ponieważ wydalanie następuje również z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lewometadon nie został odpowiednio przebadany. Wyniki i dane dostępne dla D, L-metadonu, mogą być wykorzystane do oceny.

Przewlekła toksyczność

Szczury otrzymywały doustnie metadonu chlorowodorek przed 80 tygodni wzrastająco o 5, 10 lub 15 mg /kg masy ciała na dobę. Leczenie z zastosowaniem metadonu chlorowodoru prowadzi do wzrostu aktywności N-demetylazy. Działanie to przyjmuje się jako mechanizm adaptacyjny hepatocytów do metabolizmu metadonu chlorowodoru.

Występowanie ostrej toksyczności obserwowano u zdrowych małp (6 zwierząt w grupie badanej i 6 w grupie kontrolnej) otrzymujących średnią, zdefiniowaną dawkę metadonu. Po 13-28 tygodniach stałego leczenia, ostra i potencjalnie zagrażająca życiu reakcja toksyczności na wcześniej dobrze tolerowaną podtrzymującą dawkę metadonu chlorowodoru (15 mg/kg masy ciała) wystąpiła u 4 z 6 małp. Reakcja ta charakteryzowała się poważną umysłową i oddechową depresją. Jednak u ludzi nie obserwowano podobnych reakcji nagłego zgonu podczas stałego podawania metadonu chlorowodoru.

Precyzyjna patogeneza przewlekłego uszkodzenia wątroby obserwowanego u pacjentów uzależnionych od opioidów podczas długoterminowego leczenia podtrzymującego pozostaje niewyjaśniona. Dokładną analizę utrudnia fakt, że większość pacjentów nadużywała więcej niż jedną substancję. Pomimo hepatotoksycznego potencjału metadonu, należy brać pod uwagę inne czynniki odpowiedzialne za uszkodzenie wątroby: zapalenie wątroby typu B i C jak również jednoczesne nadużywanie alkoholu i innych substancji. Badania z wykorzystaniem wyhodowanych ludzkich hepatocytów wykazały, że alkohol może bezpośrednio nasilać hepatotoksyczność metadonu i heroiny.

Potencjał mutagenny i rakotwórczy

Badania *in vitro* i *in vivo* dostarczają przeciwstawnych rezultatów dotyczących genotoksyczności metadonu, z indeksami słabego potencjału klastogennego. Jednak ocena ryzyka dla stosowania klinicznego nie może być dokonana na podstawie dostępnych danych.

Długoterminowe badania u szczurów i myszy nie dostarczają dowodów na działanie rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Podawanie metadonu w dawce 20 mg/kg masy ciała przez 5 dni prowadzi do zmniejszenia masy gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych i jąder u szczurów. U potomstwa samców szczurów leczonych metadonem (do 38 mg/kg masy ciała na dobę) wykazano większą śmiertelność noworodków, do 74%. Potomstwo samic szczurów uzależnionych od metadonu wykazywało opóźniony pourodzeniowy rozwój mózgu, zmniejszona masę ciała i zwiększoną śmiertelność noworodków.

Męskie potomstwo szczurów otrzymujących metadon doustnie od 14 do 19 dnia ciąży wykazywało znaczny spadek stężenia testosteronu we krwi (możliwy antagonizm z naloksonem).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ten produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

5 lat

Po pierwszym otwarciu butelka może być przechowywana przez **6 miesięcy** z zakrętką z funkcją skrobaka oraz pipetą (opakowania 100, 150, 300 i 500 ml) lub szczelnie zakręcona (opakowanie 1000 ml).

Roztwór sporządzony za pomocą rozcieńczalników o dużej lepkości zawierających środek konserwujący (w dowolnie wybranych proporcjach) lub za pomocą wody oczyszczonej w stosunku do 1:3 (1 część koncentratu i 2 części wody oczyszczonej) ma okres ważności **3 miesiące**, jeśli przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Roztwór sporządzony za pomocą wody lub soków owocowych ma okres ważności **24 godziny**, jeśli przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Rozcieńczone roztwory należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w brązowych butelkach szklanych lub chronić przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Informacje dotyczące warunków przechowywania po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu znajdują się w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego typu III z wieczkiem z PP i PE, z zabezpieczeniem gwarancyjnym oraz łącznikiem z PE z funkcją skrobaka, w tekturowym pudełku; w zestawie z butelką pipeta z PE i PS, skalowana co 0,25 ml (co odpowiada 1,25 mg lewometadonu chlorowodoru) [opakowania 100 ml, 150 ml,

300 ml i 500 ml] lub miarka z podziałką z PP, skalowana co 0,5 ml (co odpowiada 2,5 mg lewometadonu chlorowodoru) [opakowanie 1000 ml]. Produkt leczniczy Levosublana, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dostępny jest w opakowaniach 100 ml, 150 ml, 300 ml, 500 ml i 1000 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania

Levosublana 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu doustnego

Do stosowania w domu, produkt musi być rozcieńczony za pomocą rozcieńczalników o dużej lepkości zawierających środek konserwujący w dowolnie wybranych proporcjach lub za pomocą wody oczyszczonej w stosunku do 1:3 (1 część koncentratu i do 2 części wody oczyszczonej)

Do natychmiastowego użycia, produkt można rozcieńczyć w wodzie lub soku owocowym (np. jabłkowym lub pomarańczowym, oprócz soku grapefruitowego – patrz punkt 4.5) w dowolnie wybranych proporcjach.

Gęstość produktu Levosublana wynosi 1,00 g/ml.

W celu uniknięcia pomyłek, używane opakowania należy oznaczyć nazwą rozpuszczalnika, stężeniem roztworu w mg/ml, oraz datą sporządzenia roztworu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloßplatz 1
8502 Lannach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 23900

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

05.04.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.10.2018