**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**§▲**Lefisyo

5 mg/ml, oralni rastvor

*levometadon*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralnog rastvora sadrži 5 mg levometadon-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem:

1 ml oralnog rastvora sadrži 0.3 mg natrijum-benzoata (E 211).

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Bistar, bezbojni oralni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Lefisyo se koristi:

* kod odraslih kao dio integrisanog programa supstitucione terapije ovisnosti od opijata/opioida koji uklјučuje medicinsku, socijalnu i psihološku njegu. Supstitucionu terapiju levometadonom treba da sprovodi ljekar sa iskustvom u liječenju ovisnosti od opioida/opijata, poželjno u centrima specijalizovanim za liječenje opijatne/opioidne ovisnosti.
* kao privremena supstitucija, npr. u slučaju hospitalizacije.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Recepte bi trebalo da propisuju ljekari iskusni u liječenju pacijenata koji su ovisnici o lijekovima i specijalizovani su za liječenje ovisnosti od droga.

Pacijent dobija potrebnu dozu za neposrednu upotrebu **isključivo** od svog ljekara ili medicinskog osoblјa koje je ljekar ovlastio. Potrebnu količinu mjeri isklјučivo ljekar ili medicinsko osoblјe koje je ljekar ovlastio i nikada sam pacijent.

Doziranje se zasniva na pojavi simptoma apstinencije (obustave) i mora se prilagoditi svakom pacijentu u skladu sa njegovom individualnom situacijom i subjektivnim osjećanjima. Generalno, jednom kada se doza odredi, cilј je da se dostigne održavanje najnižom mogućom dozom.

Da bi se izbjeglo predoziranje, 15 do 20 mg levometadon hidrohlorida (ekvivalentno 3 do 4 ml rastvora) od početne doze uzima se prvog dana ujutru. U ovisnosti od subjektivnog i objektivnog efekta, dodatna potrebna količina od 10 do 25 mg levometadon hidrohlorida (2 do 5 ml rastvora) uzima se uveče prvog dana. Kod pacijenata sa niskim ili nepoznatim pragom tolerancije (npr. po izlasku iz zatvora), početna doza ne bi trebalo da bude veća od 15 mg levometadon hidrohlorida (3 ml rastvora).

Poslije 1. do 6. dana, dnevna doza se primjenjuje jednom ujutru. Prelazak na doziranje jednom dnevno ujutru se obično vrši u koracima od 5 mg levometadon hidrohlorida (1 ml rastvora).

U slučaju nedovolјne efikasnosti (pojava apstinencijalnih simptoma), ljekar može povećavati dozu za 5 do 10 mg levometadon hidrohlorida (1 do 2 ml rastvora) dnevno.

Doza održavanja se obično dostiže nakon 1. do 6. dana. Doza može biti i do 60 mg levometadon hidrohlorida (12 ml rastvora), a u pojedinim slučajevima može biti i znatno veća. Doze veće od 50 do 60 mg levometadon hidrohlorida smiju se koristiti samo u opravdanim pojedinačnim slučajevima i samo ako se može isklјučiti istovremena upotreba.

Napomena

Interakcije i/ili indukcija enzima drugim agensima (pogledati dio 4.5) mogu povećati dnevnu potrebnu količinu levometadona. Stoga, čak i kod pacijenata sa stabilnom dozom, treba obratiti pažnju na potencijalne simptome obustave i prilagoditi dozu ako je potrebno.

Levometadon je približno dva puta efikasniji od metadon racemata. Postoje dokazi da se razgradnja levometadona povećava kada se daje metadon racemat, pa se ovaj odnos efikasnosti može promijeniti. Ovo se mora uzeti u obzir kod određivanja doze.

Posebne populacije

*Stariji pacijenti*

Preporučuje se smanjenje doze kod starijih pacijenata (pogledati dio 4.4).

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre*

Smanjenje doze preporučuje se kod pacijenata koji imaju bolest bubrega ili tešku hroničnu bolest jetre (pogledati dio 4.4).

*Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se ne preporučuje upotreba lijeka Lefisyo kod djece i adolescenata (pogledati dio 4.4).

Način primjene

Lijek Lefisyo je namijenjen za oralnu upotrebu.

Uobičajeno, lijek se može uzimati sa vodom za piće ili voćnim sokom (npr. sok od narandže ili sirup od maline).

Doza može biti data pacijentu za neposrednu upotrebu ili mu može biti data kao preparat za ponijeti kući (vidjeti i dio 6.6) koji mora biti korišćen u skladu sa uputstvima ljekara.

Ljekar mora obavijestiti pacijenta da je oralna primjena jedini odobreni i bezbjedan način primjene ovog lijeka. Pored toga, ljekar mora naglasiti potencijalne posljedice svake zloupotrebe.

Terapiju koja se primjenjuje kod kuće mora propisati ljekar.

Recept kojim se propisuje uzimanje lijeka kod kuće ne smije se izdati ako su ljekarski pregledi i upitnici pokazali da pacijent:

* konzumira supstance koje su pri istovremenoj upotrebi sa supstitucionom terapijom opasne za pacijenta,
* još uvek nema stabilnu prilagođenu dozu, uzimajući u obzir razvoj tolerancije,
* zloupotreblјava supstance.

Izdavanje lijeka se mora obaviti u zdravstvenoj ustanovi. Ljekar koji propisuje lijekove može, tamo gdje smatra da je to potrebno, propisati preparat za povećanje viskoznosti.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja je u skladu sa cjelokupnim terapijskim konceptom koji uključuje napredak supstitucione terapije, dogovorene terapijske ciljeve i individualne potrebe pacijenta.

Trajanje liječenja može varirati od kratkotrajnog (npr. supstituciona terapija kod hospitalizovanih pacijenata koji spadaju u grupu ovisnika od lijekova) do dugotrajnog liječenja.

**4.3. Kontraindikacije**

* preosjetlјivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedene u dijelu 6.1,
* liječenja MAO inhibitorima ili u periodu od dvije nedelјe od prestanka liječenja MAO inhibitorima.

Antagonisti narkotika ili drugi agonisti/antagonisti (npr. pentazocin i buprenorfin) ne smiju se koristiti tokom liječenja lijekom Lefisyo, osim za liječenje predoziranja.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Levometadon može se koristiti u terapiji pacijenata zavisnih od opijata/opioida samo od strane ljekara ovlašćenih za pružanje supstitucionog liječenja, jer standardne doze koje se koriste u supstitucionom liječenju mogu izazvati ozbilјnu intoksikaciju ili čak biti fatalne kod pacijenata koji nemaju toleranciju na opijate.

Stroga indikacija i poseban medicinski nadzor su potrebni u slučaju:

* trudnoće i dojenja (pogledati dio 4.6);
* oštećene svijesti;
* istovremene upotrebe drugih lijekova i supstanci koje deluju depresorno na CNS ili respiratorni sistem;
* poremećaja kod kojih se mora izbjegavati depresija respiratornog centra;
* povećanog intrakranijalnog pritiska;
* hipotenzije kod hipovolemije;
* hipertrofije prostate sa nakuplјanjem rezidualnog urina;
* pankreatitisa;
* poremećaja žučnih kanala;
* opstruktivnih i upalnih poremećaja crijeva;
* feohromocitoma;
* hipotireoidizama;
* umjerenog do ozbilјnog oštećenja respiratornog centra i respiratorne funkcije;
* bradikardije;
* liječenja antiaritmicima klase I i III.

Pluća i disanje

Lijek Lefisyo treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa:

* astmom;
* hroničnom opstruktivnom bolešću pluća;
* plućnim srcem (cor pulmonale);
* veoma ograničenom respiratornom rezervom;
* već postojećim oštećenjem respiratorne funkcije;
* hipoksijom ili hiperkapnijom.

Čak i u standardnim terapijskim dozama narkotika, ovi pacijenti mogu iskusiti smanjenu respiratornu aktivnost uz istovremeno povećanje otpora disajnih puteva, što može dovesti do apnee.

Kod pacijenata koji imaju predispoziciju za takve atopijske pojave, postojeća astma, kožni osip i abnormalnosti krvne slike (eozinofilija) mogu se pogoršati.

Intrakranijalni pritisak

Respiratorni depresorni efekat narkotika i njihov kapacitet za povećanje pritiska cerebrospinalne tečnosti mogu se značajno povećati ukoliko već postoji povećan intrakranijalni pritisak. S obzirom na profil efikasnosti levometadona kao μ-agoniste, on se mora koristiti izuzetno oprezno i treba ga koristiti samo ako se smatra neophodnim za liječenje takvih pacijenata.

Rizici od istovremene upotrebe lijeka Lefisyo i sedativa kao što su benzodiazepini ili lijekovi slični benzodiazepinima

Istovremena primjena lijeka Lefisyo i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili lijekovi sa aktivnim supstancama sličnim benzodiazepinima, može dovesti do pojave sedacije, depresije disanja, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje sa ovim sedativnim lijekovima treba biti ograničeno na pacijente kod kojih druge metode liječenja nisu moguće.

Ako se donese odluka o propisivanju lijeka Lefisyo istovremeno sa sedativnim lijekovima, potrebno je primjeniti najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba da bude što kraće.

Pacijente treba pažlјivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se izričito preporučuje da pacijenti i njihovi njegovatelјi budu informisani o tim simptomima (pogledati dio 4.5).

Rizik od istovremene upotrebe alkohola

Istovremena upotreba opioida, uklјučujući levometadon i alkohola, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Treba izbjegavati konzumiranje alkohola tokom liječenja levometadonom (pogledati dio 4.5.).

Istovremena upotreba

Zloupotreba droga, lijekova tokom supstitucione terapije može dovesti do životno ugrožavajućih stanja i mora se izbjegavati po svaku cijenu.

Treba vršiti redovne testove urina kako bi se otkrilo bilo kakvo istovremeno konzumiranje drugih nedozvolјenih droga.

Pacijenti sa visokim rizikom

Liječenje se mora izvoditi sa izuzetnim oprezom u sljedećim slučajevima:

* Veoma ranjivi pacijenti:

Pokušaji samoubistva opijatima, posebno u kombinaciji sa antidepresivima, alkoholom i drugim lijekovima koji deluju na centralni nervni sistem, dio su kliničkih karakteristika ovisnosti. Kod pacijenata sa nekontrolisanom upotrebom lijekova i upornim visoko rizičnim ponašanjem, uprkos odgovarajućoj farmakoterapiji, treba razmotriti individualnu evaluaciju i planiranje liječenja, koje može uklјučivati stacionarnu negu.

* Akutni stomačni poremećaji:

Liječenje lijekom Lefisyo može maskirati dijagnozu ili klinički tok kod pacijenata koji pate od akutnih stomačnih poremećaja. Zbog toga pacijente sa znacima akutnih stomačnih poremećaja tokom supstitucionog liječenja treba pažlјivo nadgledati dok se ne postavi precizna dijagnoza.

* Pacijenti sa produženim QT intervalom ili sa sumnjom na ovo stanje ili pacijenti sa poremećajem ravnoteže elektrolita, posebno hipokalemijom/srčanom aritmijom:

Prilikom korišćenja agonista μ-opioidnih receptora mora se uzeti u obzir moguće produženje QT intervala i posljedična pojava polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes).

Kao opšte pravilo, sve pacijente treba ispitati o prethodnim bolestima srca i neobjašnjivim sinkopama prije započinjanja terapije. Pacijenta treba obavijestiti o mogućnosti nastanka srčane aritmije.

Prije početka terapije i poslije dvije nedelјe od početka liječenja mora se uraditi EKG, kako bi se potvrdio efekat supstitucionog agensa na QT interval i kako bi se kvantifikovao ovaj efekat. Takođe, preporučuje se izvođenje EKG-a prije povećanja doze i praćenje EKG-a najmanje jednom godišnje. U slučaju neobjašnjive sinkope, treba razmotriti mogućnost da je uzrok tome srce. Kada god se promijeni lijek iz dodatne terapije, treba razmotriti mogućnost interakcija koje utiču na QT interval.

Poremećaj upotrebe opioida (zloupotreba i ovisnost)

Levometadon je opiodni analgetik i ima visok potencijal izazivanja ovisnosti. Ima dugo poluvrijeme eliminacije i stoga se može akumulirati.

Kao i kod upotrebe svih drugih opioida može se razviti tolerancija, fizička i/ili psihička ovisnost usljed ponavljane upotrebe levometadona.

U slučaju naglog prekida ili upotrebe antagonista opijata, treba očekivati ozbilјne, ponekad i životno ugrožavajuće simptome obustave.

Zloupotreba ili namjerna pogrešna upotreba lijeka Lefysio može dovesti do predoziranja i/ili smrti.

Rizik od razvoja poremećaja upotrebe opioida (PUO) je povećan kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja upotrebe različitih drugih supstanci (uključujući poremećaj upotrebe alkohola), kod trenutnih korisnika duvana ili kod pacijenata sa ličnom anamnezom drugih poremećaji mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Pacijentima će biti potrebno praćenje znakova ponašanja u potrazi za lijekom (npr. prerani zahtjevi za dopunu). Ovo uključuje pregled istovremenih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za pacijente sa znacima i simptomima PUO-a, treba razmotriti konsultaciju sa specijalistom za bolesti ovisnosti.

Poremećaji disanja u vezi sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneju za vrijeme spavanja (CSA) i hipoksemiju vezanu za spavanje. Upotreba opioida povećava rizik od CSA u ovisnosti od doze. Kod pacijenata koji imaju CSA, razmislite o smanjenju ukupne doze.

Adrenalna insuficijencija

Levometadon treba koristiti oprezno kod pacijenata sa adrenalnom insuficijencijom jer opioidi mogu smanjiti proizvodnju kortizola.

Opioidi mogu da dovedu do reverzibilne insuficijencije nadbubrežne žlijezde, što zahtjeva praćenje i supstitucionu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uklјučiti mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, vrtoglavicu ili nizak krvni pritisak.

Dodatne informacije

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa bolestima bubrega, teškim hroničnim obolјenjem jetre ili kod pacijenata lošeg opšteg zdravlјa, preporučuje se smanjenje doze (pogledati dio 4.2).

Kada koristite levometadon, važno je imati na umu da je levometadon otprilike dvostruko efikasniji od racemata metadona (pogledati dio 4.2).

Upotreba lijeka Lefisyo kod osoba koje nisu tolerantne na opijate je životno ugrožavajuća i može rezultirati smrtnim ishodom zbog prestanka disanja. Zbog toga, se lijek mora čuvati na bezbjedno mjesto, izvan dohvata i pogleda djece.

Lijek Lefisyo namjenjen je samo za oralnu upotrebu. Intravenska zloupotreba lijeka Lefisyo može dovesti do ozbilјnih neželјenih efekata, na primjer, sepse, flebitisa i plućne embolije, pa čak i do smrti.

Smanjena koncentracija polnih hormona i povećana koncentracija prolaktina

Dugotrajna upotreba opioida može biti povezana sa smanjenim nivoom polnih hormona i povećanom koncentracijom prolaktina. Simptomi uklјučuju smanjen libido, impotenciju ili amenoreju.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je primjećena u slučaju predoziranja ili povećanja doze metadona (racemske mješavine levometadona i dekstrometadona). Tokom povećanja doze preporučuje se redovno praćenje šećera u krvi (pogledati dijelove 4.8 i 4.9).

**Djeca i adolescenti**

Upotreba lijeka Lefisyo kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka kliničkih podataka o njegovoj efikasnosti i bezbjednosti.

Doping kontrole

Upotreba lijeka Lefisyo može dovesti do pozitivnih rezultata u doping kontroli. Pored toga, zloupotreba lijeka Lefisyo u svrhu dopinga može dovesti do rizika po zdravlјe.

Ovaj lijek sadrži natrijum, manje od 1 mmol (23 mg) po ml, u osnovi, ne sadrži natrijum.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Na efekte levometadona mogu uticati i farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije. Pored toga, u ovisnosti od kliničkih karakteristika, u slučaju interakcija opisanih u sljedećem odjelјku, možda će biti potrebno prilagođavanje doze levometadona i/ili lijeka koji se istovremeno koristi.

Sljedeće kombinacije su kontraindikovane (pogledati dio 4.3):

* Ako su MAO inhibitori korišćeni u posljednjih 14 dana prije upotrebe opioida (npr. petidina), primjećena su životno ugrožavajuća djelovanja (depresorna i ekscitatorna u smislu njihovih simptoma) na centralni nervni sistem, disanje i cirkulaciju. Takve reakcije se ne mogu isklјučiti ni za levometadon.
* Pentazocin i buprenorfin mogu izazvati simptome obustave kod pacijenata zavisnih od heroina ili na supstitucionoj terapiji metadonom. Buprenorfin se smije primjenjivati najranije 20 sati nakon prestanka uzimanja lijeka Lefisyo.

Ako se levometadon i drugi lijekovi koriste istovremeno, moraju se uzeti u obzir sljedeće interakcije:

Uzajamno pojačavanje depresornog efekta na centralni nervni sistem ili na respiratorni sistem može se desiti kada se levometadon koristi sa depresorima centralnog nervnog sistema i respiratornim depresorima, na primjer:

* jaka sredstva protiv bolova (uklјučujući druge opijate);
* alkohol (pogledati dio 4.4);
* derivati fenotiazina;
* barbiturati i druge tablete za spavanje ili narkotici, anestetici;
* triciklični antidepresivi.

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili lijekovi slični benzodiazepinima:

Istovremena upotreba opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili lijekovi slični benzodiazepinima povećava rizik od sedacije, depresije disanja, kome i smrti zbog aditivnog depresornog djelovanja na CNS. Dozu i trajanje istovremene primjene potrebno je ograničiti (pogledati dio 4.4).

Gabapentinoidi:

Istovremena upotreba opioida i gabapentinoida (gabapentin i pregabalin) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Serotonergični lijekovi:

Serotoninski sindrom se može javiti pri istovremenoj primjeni metadona (racemske mješavine levometadona i dekstrometadona) sa petidinom, MAO inhibitorima i serotonergičnim lijekovima (kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) i triciklični antidepresivi).

Simptomi serotoninskog sindroma uklјučuju promjenu mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

Efekat levometadona može se pojačati antihipertenzivima, kao što su:

* rezerpin;
* klonidin;
* urapidil;
* prazosin.

Koncentracija levometadona u plazmi može se povećati, a trajanje djelovanja produžiti lijekovima i supstancama koje inhibiraju enzimsko raspadanje levometadona u jetri (sistem citohroma P450), kao što su:

* cimetidin;
* antimikotici (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, flukonazol);
* makrolidni antibiotici;
* antiaritmici;
* kontraceptivi;
* selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), kao što su

setralin, fluvoksamin, fluoksetin i paroksetin;

* ciprofloksacin.

Kod ljudi, levometadon je N-demetilizovan pomoću nekoliko CYP izoenzima, prije svega uz učešće CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 i CYP2D6N. Koncentracija levometadona u plazmi može se smanjiti, a trajanje djelovanja skratiti lijekovima i supstancama koje pospješuju enzimsko raspadanje levometadona u jetri, kao što su:

* karbamazepin;
* fenobarbital;
* fenitoin;
* rifampicin;
* kantarion;
* spironolakton;
* fusidinska kiselina;
* flunitrazepam;
* efavirenz;
* nevirapin;
* nelfinavir;
* ritonavir;
* amprenavir;
* metamizol.

Može doći do simptoma obustave.

Pažlјivo praćenje pacijenata zbog pojave kliničkih simptoma predoziranja, subdoziranja i simptoma obustave i odgovarajuće prilagođavanje doze se takođe preporučuje kada se levometadon koristi istovremeno sa drugim lijekovima ili supstancama koje se metabolišu preko enzima jetre ili mogu uticati na vezivanje za proteine (levometadon se pretežno vezuje za alfa-kiseli glikoprotein i albumin, pogledati dio 5.2), kao i nakon prestanka upotrebe takvih lijekova ili supstanci.

Na primjer, nakon istovremene upotrebe antiretrovirusnih lijekova, zabilježeno je da se koncentracija antiretrovirusnih lijekova u plazmi ili smanjuje (didanozin i stavudin) ili se povećava (zidovudin), dok koncentracija levometadona u plazmi ostaje nepromjenjena. Potrebno je pažlјivo praćenje ovih pacijenata zbog adekvatnog kliničkog odgovora ili znakova toksičnosti.

Kanabidiol: Istovremena primjena kanabidiola može dovesti do povećanja koncentracije metadona u plazmi.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Upotreba levometadona tokom trudnoće mora biti strogo indikovana i potrebno je izvršiti odgovarajuće medicinsko praćenje, poželјno je u specijalizovanom medicinskom centru.

Nema dostupnih podataka iz prospektivnih studija o upotrebi levometadona kod trudnica.

Epidemiološke studije o riziku od malformacija kod djece izložene metadonu in utero su kontradiktorne i ne uzimaju u obzir različite zbunjujuće efekte. Uzročno-posljedična veza između upotrebe metadona kod trudnica i rizika od urođenih malformacija do danas nije dokazana. Studije na životinjama pokazale su dokaze o reproduktivnoj toksičnosti pri upotrebi metadona (pogledati dio 5.3).

Mora se osigurati odgovarajuća supstitucija i sprječavanje simptoma apstinencije tokom trudnoće kako bi se smanjilo oštećenje fetusa.Smanjivanje doze ili prestanak uzimanja lijeka tokom trudnoće uvijek se mora vršiti tako da se majka pažljivo nadzore i tek nakon stroge procjene rizika/koristi.

Nekim trudnicama može biti potrebno povećanje doze u slučaju da se primijete simptomi apstinencije, zbog potencijalne indukcije enzima tokom trudnoće, na osnovu kliničkih podataka o farmakokinetici metadona.

Da bi se zaštitio fetus, moglo bi biti preporučljivo podijeliti dnevnu dozu kako bi se spriječile visoke vršne koncentracije u plazmi i kompenzovala ubrzana razgradnja levometadona, čime se sprječavaju simptomi apstinencije.

Levometadon prelazi placentnu barijeru i može, kada se primjenjuje prije i tokom porođaja, rezultirati respiratornom depresijom kod novorođenčadi. Otprilike 60-80% novorođenčadi zahtjeva bolničko liječenje zbog sindroma obustave kod novorođenčadi. Povlačenje kod novorođenčadi mora se obaviti u odgovarajućoj pedijatrijskoj jedinici intenzivne nege, jer hronična terapija lijekom Lefisyo može dovesti do stvaranja navike i ovisnosti kod fetusa, kao i do neonatalnog simptoma obustave što zahtjeva liječenje. Prilagođavanje doze (posebno smanjenje doze) može biti potrebno u toku 1 do 2 nedelјe nakon porođaja.

Djeca majki koje primaju supstitucionu terapiju metadonom imala su srazmerno nižu porođajnu težinu i manji obim glave od djece koja nisu bila izložena lijekovima. Pored toga, kod djece koja su prenatalno izložena metadonu, zabilježena je povećana učestalost upale srednjeg uha i neuroloških stanja sa poremećajima sluha, kašnjenja u mentalnom i motoričkom razvoju i abnormalnosti oka. Sumnja se da postoji veza između primjene metadona i povećane incidence sindroma iznenadne smrti kod odojčadi.

Dojenje

Levometadon se izlučuje u majčino mlijeko u malom stepenu.

Neželjena dejstva, uključujući respiratornu depresiju i zamućenje svijesti, koja mogu biti fatalna, prijavljena su kod odojčadi izloženih metadonu (racemska mješavina levometadona i dekstrometadona) preko ljudskog mlijeka. U ovim slučajevima identifikovani su faktori koji doprinose tome, uključujući istovremenu upotrebu lijekova koji deprimiraju centralni nervni sistem, genetske faktore i predoziranje.Kod osoba koje su na terapiji levometadonom, odluka o preporučivanju dojenja donosi se prema kliničkim savjetima specijalista i treba razmotriti da li je žena na stabilnoj dozi održavanja levometadonom i da li i dalјe koristi nedozvolјene supstance. Ako se donese odluka da se doji, doza levometadona treba da bude što niža. Ljekari koji propisuju levometadon treba da savjetuju dojilјe da prate novorođenče zbog pojave sedacije i poteškoća sa disanjem i da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se to dogodi. Iako količina levometadona izlučenog u majčino mlijeko nije dovolјna da u potpunosti suzbije simptome obustave kod odojčadi, može umanjiti težinu sindroma neonatalne apstinencije. Ako je neophodno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno, jer naglo odvikavanje može pojačati simptome obustave kod novorođenčadi.

Plodnost

Metadon vjerovatno ne utiče na plodnost kod žena. Studije na muškarcima koji su primali terapiju održavanja metadonom pokazale su da metadon smanjuje nivo testosterona u serumu i značajno smanjuje zapreminu ejakulata i pokretlјivost sperme. Broj spermatozoida ispitanika koji su primali metadon bio je dvostruko veći od onog u kontrolnoj grupi, kao rezultat smanjene količine sjemene tečnosti u ejakulatu.

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Lefisyo može smanjiti sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama, čak i kada se koristi kako je propisano. Ovo se posebno odnosi na interakcije sa alkoholom.

Odluku o sposobnosti upravlјanja vozilima mora donijeti ljekar, za svaki pojedinačni slučaj uzimajući u obzir odgovor pojedinca na terapiju i dozu koju pojedinac prima.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Učestalost neželјenih djelovanja opisuje se prema sljedećim konvencijama: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10 000 do <1/1000); veoma rijetko (<1/10000); nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Kao i kod primjene drugih jakih opioida, treba razmotriti odgovarajuću profilaksu poznatih neželјenih efekata povezanih sa opioidima (kao što je zatvor).

Simptomi obustave kod opijata obično se javlјaju na početku supstitucione terapije. Takvi simptomi uklјučuju anksioznost, anoreksiju, nehotično trzanje i pomjeranje, grčeve u crijevima, depresiju, dijareju, povraćanje, povišenu tjelesnu temperaturu, naizmeničnu drhtavicu i valunge (nalete vrućine), zijevanje, naježenu kožu gubitak težine, tahikardiju, curenje iz nosa, kijanje, širenje zenica, razdražlјivost, pospanost, fizički bol, nesvjesticu, jako znojenje, pojačano suzenje, mučninu, nemir, grčeve u stomaku i tremor.

Ostala moguća neželјena djelovanja:

Poremećaji metabolizma i ishrane

*Povremeno do često:*

Gubitak apetita.

*Nepoznata učestalost:*

Hipoglikemija.

Psihijatrijski poremećaji

*Povremeno do često:*

Euforija i disforija.

*Nepoznata učestalost:*

Ovisnost

Poremećaji nervnog sistema

*Povremeno do često:*

Vrtoglavica, sedacija, konfuzija, dezorijentacija, glavobolјa, nesanica, nemir.

Poremećaji oka

*Povremeno do često:*

Zamaglјen vid.

Kardiološki poremećaji

*Povremeno do često:*

Palpitacije, bradikardija.

*Rijetko do veoma rijetko:*

Srčana aritmija (sinkopa), zastoj srca.

Vaskularni poremećaji

*Rijetko do vrlo rijetko:*

Krvarenje (hemoragija), ortostatska hipotenzija, ograničenje cirkulacije, šok.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

*Povremeno do često:*

Respiratorna depresija.

*Rijetko do veoma rijetko:*

Respiratorni arest.

*Nepoznata učestalost:*

Sindrom centralne apneje u snu.

Gastrointestinalni poremećaji

*Povremeno do često:*

Povraćanje, mučnina, suva usta, zatvor.

Hepatobilijarni poremećaji

*Povremeno do često:*

Bilijarna diskinezija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Povremeno do često:*

Koprivnjača i drugi osip, svrab.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

*Povremeno do često:*

Smanjena zapremina urina, poremećaji mokrenja.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

*Povremeno do često:*

Smanjen libido i/ili smanjena potencija (pogledati dio 4.6).

Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene

*Povremeno do često:*

Naleti znojenja, umor, slabost, edem.

*Rijetko do veoma rijetko:*

Crvenilo

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Životno ugrožavajuća intoksikacija može se javiti čak i pri dozama nižim od standardnih doza koje se koriste u supstitucionom liječenju, posebno kod osoba koje nemaju razvijenu toleranciju na opijate (posebno kod djece). Kod djece uzrasta do 5 godina to se može dogoditi u dozama od približno 0,5 mg levometadona, kod starije djece se može javiti u dozama od približno 1,5 mg, a kod odraslih od približno 10 mg levometadona.

Smanjivanje doze preporučuje se u slučajevima kada pacijenti pokazuju znake i simptome prekomjernog djelovanja levometadona koje karakterišu simptomi kao što su „neobičan osjećaj“, smanjena sposobnost koncentracije, pospanost i potencijalno vrtoglavica u stojećem položaju.

Primjećena je toksična leukoencefalopatija kod predoziranja metadonom.

Predoziranje karakterišu respiratorna depresija (Cheyne–Stokes disanje, cijanoza), ekstremna pospanost sa tendencijom ka poremećajima svijesti do kome, mioza, opuštanje skeletnih mišića, ljeplјiva koža i ponekad bradikardija i hipotenzija. Prijavlјena je hipoglikemija. Veliko predoziranje može prouzrokovati zastoj disanja, cirkulatorni kolaps, srčani zastoj i smrt.

Hitne medicinske mjere ili, ako je potrebno, mjere intenzivne nege (npr. intubacija i ventilacija) moraju se odmah preduzeti. Specifični antagonisti opijata (npr. nalokson) mogu se koristiti za liječenje simptoma predoziranja. Pojedinačni antagonisti opijata se međusobno razlikuju u pogledu doziranja (pogledajte podatke od proizvođača!). Posebno treba napomenuti da levometadon može imati dugotrajan efekat na depresiju disanja (do 75 sati), dok antagonisti opijata djeluju mnogo kraće (1 do 3 sata). Stoga će možda biti potrebne dodatne injekcije kada se antagonistički efekti povuku. Možda će biti potrebne mjere kako bi se spriječio gubitak tjelesne toplote i terapija nadoknade tečnosti.

U slučaju oralnog predoziranja levometadonom, ispiranje želuca smije se izvršiti tek nakon antagonizacije. Zaštita respiratornog trakta intubacijom je posebno važna kada se vrši ispiranje želuca, kao i prije primjene antagonista (moguće je povraćanje). U liječenju predoziranja ne smije se koristiti alkohol, barbiturati, bemegrid, fenotiazini i skopolamin.

Levometadon se ne može dijalizovati.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa :*Ostali lijekovi koji djeluju na nervni sistem, lijekovi koji se koriste kod poremećaja ovisnosti, lijekovi koji se koriste kod opioidne ovisnosti.

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* N07BC05

Levometadon hidrohlorid je potpuno sintetski opioidni analgetik koji se, kao osnovni derivat difenilmetana, može strukturno dobiti iz morfina.

Levometadon je R (-) enantiomer metadona. S (+) enantiomer ima samo 1/50 analgetičkog efekta R (-) enantiomera. Klinički efekti levometadona u liječenju ovisnosti od opijata/opioida zasnivaju se na dva mehanizma. Prvo, levometadon, kao sintetski opioidni agonist, ima efekte slične morfinu koji mogu suzbiti simptome obustave kod lјudi zavisnih od opijata/opioida. Drugo, hronična oralna upotreba levometadona, zavisno od doze i trajanja supstitucije, može dovesti do razvoja tolerancije koja blokira subjektivno euforični efekat parenteralno primenjenih opijata.

Efekat supstitucije započinje 1 do 2 sata nakon oralne primjene i traje 6 do 8 sati sa jednom dozom. Uz ponavlјanu primjenu, kako se postiže farmakokinetička ravnoteža, trajanje djelovanja se povećava na 22 do 48 sati tako da je dovolјna primjena jednom dnevno.

Kao opioidni agonist, levometadon izaziva produženu respiratornu depresiju, koja je najizraženija nakon 4 sata i može trajati i do 75 sati. Pored klasičnih opioidnih efekata, kao što su sedacija, euforija i mioza, farmakološki efekti levometadona uklјučuju bradikardiju, hipotenziju, bronhokonstrikciju i antidiurezu. Poslije duže upotrebe, levometadon takođe uzrokuje ovisnost uporedivu sa heroinom i morfinom.

Produženje QT intervala

Kliničke studije na 39 pacijenata pokazale su da prelazak sa metadona na levometadon uzrokuje skraćivanje izmenjenog QRc intervala i ukazuje na to da levometadon ima bolјi bezbjednosni profil za srce. Studije na sporim CYP2B6 metabolizerima ukazuju da rizik od produženja QTc intervala kod ovih pacijenata može biti povećan odloženom razgradnjom (S)-enantiomera sadržanog u racematu metadona.

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Resorpcija

Levometadon se brzo resorbuje nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primjene je u prosjeku oko 82%.

Distribucija

U dnevnoj dozi levometadona od 30 mg oralno, stanje ravnoteže u plazmi dostiže se nakon 4 do 5 dana. Levometadon pokazuje relativno veliki volumen distribucije od 3 do 4 l/kg. To znači da je visoko lipofilna supstanca i da se u značajnim količinama akumulira u perifernom tkivu, masti, mišićima i koži. Vezivanje za serumske proteine je približno 85%. Prvenstveno se vezuje za alfa-kiseli glikoprotein i albumin.

Levometadon se izlučuje u majčino mlijeko i prolazi placentarnu barijeru. Koncentracija levometadona je niža u krvi pupčane vrpce od koncentracije u krvnoj plazmi majke. Ne postoji povezanost između koncentracije u krvnoj plazmi majke/koncentracije u krvi pupčane vrpce i nivoa u amnionskoj tečnosti.

Biotransformacija

Levometadon se N-demetiluje CYP izoenzimima, uklјučujući CYP3A4, 2D6, 2B6 i 2C19.

Do danas su identifikovana 32 metabolita metadona. Međutim, samo 2% primjenjene doze čine dva farmakološki aktivna metabolita. Metadon i njegovi metaboliti se akumuliraju prije svega u plućima, jetri, bubrezima, slezini i mišićima.

Eliminacija

Levometadon hidrohlorid i njegovi metaboliti se eliminišu putem bubrega i žuči. Eliminacija putem bubrega, koja zavisi od pH vrednosti, glavni je put eliminacije kod većih doza, približno 60% se eliminiše kao nepromjenjeni metadon nakon primjene više od 160 mg. 10-45% ukupne količine izlučuje se putem žuči.

Terminalno poluvrijeme eliminacije u plazmi podložno je značajnim individualnim varijacijama (14 do 55 sati). Produžava se kada se lijek uzima duže vreme, kod starijih pacijenata i kod hroničnih obolјenja jetre.

Levometadon se ne može dijalizovati. Međutim, ne postoji rizik od akumulacije kod anurije, jer se u ovom slučaju lijek izlučuje samo fecesom.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Akutna i hronična toksičnost

Nakon akutne toksičnosti, smrt nastupa zbog zastoja disanja. Vrijednosti LD50 levometadona nakon intravenske primjene su 13,6 do 28,7 mg/kg kod miševa i 8,7 mg/kg kod pacova.

Najvažniji organi na koje je bilo uticaja kod laboratorijskih životinja nakon subhronične i hronične primjene bili su respiratorni sistem (respiratorna depresija) i jetra (povećana aktivnost alanin-aminotransferase, hipertrofija ćelija jetre, promjene u citoplazmi eozinofila).

Mutageni potencijal i potencijal za razvoj tumora

*In vitro* i *in vivo* studije o genotoksičnosti metadona dale su kontradiktorne rezultate sa znacima slabog klastogenog potencijala. Međutim, iz ovih rezultata trenutno se ne može utvrditi rizik pri kliničkoj upotrebi. Dugotrajna ispitivanja na pacovima i miševima nisu pružila dokaze o kancerogenom potencijalu.

Reproduktivna toksičnost

Levometadon nije dovolјno proučavan. Za procjenu se mogu koristiti rezultati iz istraživanja na D, L-metadonu.

Kod pacova, primjena 20 mg/kg/dan metadona tokom 5 dana dovela je do smanjenja težine prostate, sjemenih kesica i testisa. Potomci muških pacova liječenih metadonom (do 38 mg/kg/dan) imali su povećanu stopu neonatalnog mortaliteta od 74%.

Mladunci ženki pacova zavisnih od metadona pokazali su usporen postnatalni rast mozga, smanjenu tjelesnu težinu i povećan neonatalni mortalitet. Muški potomci pacova koji su primali oralnu terapiju metadonom od 14. do 19. dana trudnoće pokazali su značajno smanjenje nivoa testosterona u krvi (moguć je antagonizam naloksonom).

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Glicerol;

Natrijum–benzoat (E211);

Limunska kiselina, monohidrat;

Voda, prečišćena.

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok upotrebe**

Dvije (2) godine.

Rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja je 90 dana, kada se čuva na temperaturi do 25⁰C u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Razblažen rastvor sa voćnim sokom (npr. sokom od narandže ili sirupom od maline) ili sa vodom za piće namijenjen za neposrednu upotrebu treba upotrijebiti u roku od 7 dana, ako se čuva na temperaturi do 25°C.

Razblažen rastvor sa vodom za piće ili sa konzerviranim i viskoznim razblaživačima namijenjen za primjenu kod kuće treba upotrijebiti u roku od 90 dana, ukoliko se čuva na temperaturi do 25⁰C. Preparat namijenjen za primjenu kod kuće čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, pogledati dio 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je boca od smeđeg stakla (hidrolitičke grupe III), zatvorena sigurnosnim zatvaračem za djecu od polipropilena sa oznakom, PE oblogom i sigurnosnim prstenom.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži jednu bocu sa 100 ml, 500 ml ili 1000 ml oralnog rastvora, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

*Napomena za medicinsko osoblje*

Lijek Lefisyo namijenjen za upotrebu kod kuće može se pripremiti razblaživanjem lijeka Lefisyo vodom za piće u odnosu 1:2 (jedan dio lijeka Lefisyo i dva dijela vode), ili konzerviranim i viskoznim razblaživačima u omjeru 1:1.

Ako je lijek Lefisyo namijenjen za upotrebu kod kuće, pakuje se u pojedinaćne dnevne doze i obilježava. Pacijent prima ove dnevne doze u zdravstvenoj ustanovi i uzima ih u obliku oralne doze po uputstvu ljekara.

* 1. **Režim izdavanja**

ZU - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

**7. Proizvođač**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Novembar, 2023. g.