

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ellepalmiron 5 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un millilitro di soluzione orale contiene 5 mg di levometadone cloridrato.

Eccipiente(i) con effetti noti: un millilitro di soluzione orale contiene 1.5 mg di metile paraidrossibenzoato (E218).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il levometadone deve essere prescritto preferibilmente in centri di trattamento specializzati, come parte di un trattamento integrato per la terapia sostitutiva nella dipendenza da oppioidi negli adulti, comprendente assistenza medica, sociale e psicologica.

Questo prodotto è solo per uso orale e non deve essere iniettato.

Posologia

Adulti

La dose è stabilita sulla base della comparsa dei sintomi di astinenza e deve essere aggiustata per ciascun paziente in relazione alla situazione individuale e alla percezione soggettiva. Come norma generale, una volta definito il dosaggio, si deve avere come scopo la minima dose di mantenimento.

Al fine di prevenire un sovradosaggio, il primo giorno, al mattino sono assunti 15-20 mg della dose iniziale di levometadone cloridrato (corrispondenti a 3-4 ml di soluzione) . A seconda dell'effetto soggettivo e oggettivo, alla sera del primo giorno è somministrata in aggiunta una dose di 10-25 mg di levometadone cloridrato (corrispondenti a 2-5 ml di soluzione) . Nei pazienti con una soglia di tolleranza bassa o non nota (per esempio a seguito di uscita da strutture

penitenziarie), la dose iniziale non deve eccedere 15 mg di levometadone cloridrato (3 ml di soluzione).

Dopo 1-6 giorni, la dose iniziale è somministrata una volta al giorno, al mattino. Il passaggio alla singola dose giornaliera al mattino è di norma effettuato gradualmente con 5 mg di levometadone cloridrato (1 ml di soluzione).

In caso di insufficiente efficacia (comparsa di sintomi di astinenza), il medico può incrementare la dose di 5-10 mg di levometadone cloridrato (1-2 ml di soluzione), al giorno.

La dose di mantenimento è normalmente raggiunta entro 1-6 giorni e può arrivare fino a 60 mg di levometadone cloridrato (12 ml di soluzione). In casi eccezionali, si può considerare una dose più alta. Una dose maggiore di 50-60 mg di levometadone cloridrato può essere somministrata soltanto in casi eccezionali di provata necessità dopo avere escluso con certezza l'uso concomitante di altre sostanze narcotiche.

Nota:

Come conseguenza di interazioni e/o induzione enzimatica causate da altri medicinali (vedere paragrafo 4.5), la dose giornaliera di levometadone, se necessario, può essere incrementata. Per questa ragione, si devono monitorare attentamente eventuali sintomi di astinenza anche pazienti in trattamento stabile e, se necessario, la dose deve essere ulteriormente aggiustata.

Il levometadone è approssimativamente due volte più attivo del metadone racemo. Esistono evidenze che il metabolismo del levometadone aumenta a seguito della somministrazione di metadone racemo, così da alterarne il rapporto specialmente nel passaggio da miscela racemica a levometadone. Di conseguenza, in tali casi, il regime posologico deve essere adattato con attenzione su base individuale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Si raccomanda di ridurre la dose in pazienti anziani.

Pazienti con compromissioni renali o epatiche o in cattive condizioni generali.

Si raccomanda di ridurre la dose in pazienti con compromissione renale o gravi patologie epatiche croniche o in cattive condizioni generali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del levometadone in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite.

Ellelalmiron è controindicato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Ellelalmiron è per solo uso orale.

La dose prescritta è normalmente diluita con acqua o succo di frutta (per es. succo di arancia, sciroppo di lampone).

La soluzione contenuta nel flacone da 100 ml può essere prelevata tramite l'attacco Luer-lock, usando una siringa monouso disponibile in commercio. La siringa priva di ago è montata sul Luer-lock. Il flacone con la siringa attaccata è quindi capovolto in modo da aspirare nella siringa la quantità di soluzione desiderata. Prima di separare la siringa dal flacone, questo deve essere riportato in posizione verticale per evitare la dispersione della soluzione. Il flacone deve essere

mantenuto nella sua posizione verticale anche nel caso in cui sia necessario rimettere nel flacone un eccesso di soluzione. Altrimenti si può avere perdita di soluzione dalla valvola di scarico del Luer-lock.

Dal flacone da 500 ml, la soluzione può essere prelevata per la dispensazione utilizzando, per esempio, un dispenser tarato disponibile in commercio.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione contemporanea di inibitori delle MAO o entro 2 settimane dall'interruzione del trattamento con essi.
- Durante il trattamento con levometadone, non devono essere somministrati antagonisti narcotici o altri agonisti/antagonisti (per es. pentazocina e buprenorfina) eccetto di trattamento da sovradosaggio
- Depressione respiratoria.
- Patologie ostruttive delle vie aeree.
- Pazienti dipendenti da sostanze non-oppioidi.
- Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Un'attenta valutazione dell'indicazione e un monitoraggio medico speciale sono necessari in caso di:

- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Ridotto livello di coscienza.
- Uso concomitante di medicinali o sostanze che deprimono rispettivamente il sistema nervoso centrale e la respirazione.
- Stati patologici in cui la depressione respiratoria deve essere evitata.
- Disturbi del centro del respiro e della funzione respiratoria da moderati a gravi.
- Aumentata pressione intracranica.
- Ipotensione in caso di ipovolemia.
- Ipertrofia prostatica con ritenzione urinaria.
- Pancreatiti.
- Disturbi biliari.
- Malattie ostruttive e infiammatorie intestinali.
- Feocromocitoma.
- Ipotiroidismo.
- Prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QT o sbilanciamento elettrolitico, in particolare ipokaliemia.
- Bradicardia.
- Terapia con antiaritmici di classe I e III.

Il levometadone deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con asma, malattie polmonari croniche ostruttive o cuore polmonare, e in individui con una sostanziale riduzione della riserva respiratoria, insufficienza respiratoria pre-esistente, ipossia o ipercapnia. In questi pazienti, anche le dosi terapeutiche usuali di narcotici possono ridurre la frequenza respiratoria, mentre in parallelo la resistenza respiratoria può aumentare il punto di apnea.

In pazienti particolarmente inclini a tali fenomeni atopici, si possono verificare esacerbazione di asma pre-esistente, rash cutaneo ed emocromo alterato (eosinofilia).

L'effetto dei narcotici che porta alla depressione respiratoria e la loro capacità di aumentare la pressione del liquido cerebrospinale, possono essere incrementati significativamente in caso di preesistente aumento della pressione intracranica. Considerando il profilo terapeutico del

levometadone come agonista μ , il principio attivo deve essere utilizzato con estrema cautela e solo se strettamente necessario per il trattamento di tali pazienti.

L'uso concomitante di Ellepalmiron e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse, può causare, sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Ellepalmiron in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere sezione 4.5).

L'uso di levometadone può causare dipendenza. L'interruzione del trattamento dopo somministrazione ripetuta e/o in caso di dipendenza da oppioidi o l'uso di un antagonista oppioide causano la comparsa della sindrome di astinenza.

Ellepalmiron è solamente per uso orale. L'abuso per somministrazione endovenosa di Ellepalmiron può avere effetti indesiderati gravi come sepsi, flebiti o embolie polmonari.

L'abuso di narcotici e droghe durante la terapia di sostituzione può condurre a situazioni di pericolo di vita e deve essere assolutamente evitato.

Estrema cautela deve essere presa nei seguenti casi:

- **Pazienti a rischio elevato**
Tentativi di suicidio con oppiacei, specialmente combinati con antidepressivi triciclici, alcool e altre sostanze che influenzano il sistema nervoso centrale, sono parte del quadro clinico della dipendenza. Pertanto, una valutazione individuale e un programma di trattamento che include eventualmente un periodo di ospedalizzazione devono essere considerati per pazienti i quali, nonostante un intervento farmacoterapeutico appropriato, continuano con l'assunzione incontrollata di droghe e mostrano un persistente comportamento altamente dannoso.
- **Condizioni addominali acute**
Come in generale con gli agonisti μ , l'uso di levometadone può mascherare la diagnosi o il decorso clinico di pazienti con disturbi addominali acuti. Per questa ragione, pazienti con sintomi di addome acuto, che ricevono terapia sostitutiva devono essere attentamente monitorati fino a che non si è stabilita una esatta diagnosi.
- **Aritmie cardiache**
Casi di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta sono stati riportati durante il trattamento con metadone, in particolare ad alte dosi (>100 mg/giorno), e levometadone. In pazienti, per i quali i benefici potenziali di un trattamento con levometadone superano il rischio di tachicardia, deve essere effettuato un ECG all'inizio e dopo due settimane dall'inizio del trattamento, in modo da valutare e quantificare l'effetto del levometadone sull'intervallo QT. Nello stesso modo, è consigliabile di effettuare un ECG prima di aumentare la dose.

In aggiunta, campioni di urine devono essere regolarmente analizzati al fine di individuare un eventuale consumo concomitante di narcotici.

Quando si usa levometadone, è importante considerare che il levometadone è circa due volte più attivo del metadone racemo (vedere anche paragrafo 4.2).

L'uso di Ellepalmiron può portare a risultati positivi nei test anti-doping. Inoltre l'uso di Ellepalmiron come sostanza dopante può compromettere gravemente la salute del soggetto.

Ellepalmiron contiene metile paraidrossibenzoato come eccipiente, che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di uso concomitante di levometadone con altri prodotti o sostanze medicinali, le seguenti interazioni devono essere considerate:

Un aumento dell'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale e della depressione respiratoria può essere osservato nel caso di uso combinato di medicinali o altre sostanze quali:

- Analgesici ad azione centrale (anche altri oppioidi)
- Alcol
- Derivati fenotiazinici
- Benzodiazepine
- Barbiturici e altri farmaci ipnotici e narcotici rispettivamente
- Antidepressivi triciclici
- Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali ad esse correlati: l'uso concomitante di oppioidi con medicinali quali le benzodiazepine o correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

In caso di terapia con inibitori delle MAO entro 14 giorni prima dell'uso di oppioidi (petidina), sono stati riportati effetti sul sistema nervoso centrale, sulla respirazione e sulla circolazione associati con sintomi depressivi o eccitatori, tali da compromettere la vita. Tali reazioni non possono essere escluse con l'uso del levometadone.

Gli effetti del levometadone possono essere potenziati da antiipertensivi quali:

- Reserpina
- Clonidina
- Urapidil
- Prazosina

Un aumento della concentrazione plasmatica di levometadone e un prolungamento degli effetti può intervenire con medicinali e sostanze che inibiscono il metabolismo enzimatico del levometadone nel fegato (sistema del citocromo P450) quali:

- Cimetidina
- Antimicotici
- Antiaritmici
- Contraccettivi

Una diminuzione della concentrazione plasmatica di levometadone e una più breve durata di azione può intervenire con medicinali e sostanze che aumentano il metabolismo enzimatico del levometadone nel fegato quali:

- Carbamazepina
- Fenobarbital
- Fenitoina
- Rifampicina
- Flunitrazepam

Eventualmente, questo può causare sintomi di astinenza.

In pazienti dipendenti da eroina o in pazienti in trattamento di sostituzione con metadone, Pentazocina e Buprenorfina possono causare fenomeni di astinenza (vedere anche paragrafo 4.3). La Buprenorfina non deve essere somministrata prima di 20 ore dall'interruzione di Ellepalmiron.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il levometadone attraversa la barriera placentare. Durante la gravidanza, il levometadone deve essere utilizzato solo quando strettamente necessario e sotto sorveglianza medica. La somministrazione cronica durante la gravidanza può causare tolleranza e dipendenza anche nel feto e, dopo il parto, fenomeni di astinenza nel neonato.

In alcuni rari casi, l'uso in donne in gravidanza dipendenti da oppioidi e che allattano al seno, può essere indicato al fine di evitare danni maggiori alla madre e al bambino.

In caso di madri dipendenti da oppioidi, il bambino deve essere strettamente monitorato per la comparsa della sindrome di astinenza, ad esempio dopo lo svezzamento o l'astinenza della madre.

Durante la gravidanza, se possibile, non si deve eccedere, la dose massima giornaliera di 10 mg di levometadone; comunque, si deve considerare una terapia sostitutiva sufficiente, aggiustata individualmente. Nell'interesse del feto, può essere consigliabile suddividere la dose giornaliera al fine di evitare picchi nelle concentrazioni plasmatiche. La riduzione della dose o la sospensione del trattamento durante la gravidanza devono essere effettuati sempre sotto stretto controllo medico e dopo un'attenta valutazione di tutti i rischi. La sospensione del trattamento nel neonato deve essere effettuata in un'unità di terapia intensiva pediatrica, poiché il trattamento con Ellepalmiron può portare a tolleranza e dipendenza nel feto e a sintomi di astinenza nel neonato.

Allattamento

Il levometadone è escreto nel latte umano. In caso di terapia sostitutiva con levometadone, l'allattamento al seno non è generalmente raccomandato poiché gli effetti sui neonati allattati non sono stati completamente studiati. A dosi fino a 30 mg al giorno, il livello di levometadone nel latte umano è basso; pertanto, la madre può allattare al seno il neonato solo sotto supervisione medica sia per la madre sia per il neonato. Considerando la quantità di latte che un neonato di età inferiore ai 3 mesi assume, la quantità di principio attivo ingerita è sotto la dose farmacologicamente attiva. Durante i primi 3 mesi dopo il parto, il dosaggio di levometadone deve essere ridotto nelle madri che allattano al fine di evitare effetti sul neonato derivanti dal graduale aumento delle quantità di latte consumato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ellepalmiron compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può causare sonnolenza e ridurre la vigilanza.

I pazienti non devono guidare o usare macchinari mentre prendono Ellepalmiron. Il tempo dopo il quale tali attività possono essere riprese con sicurezza è estremamente dipendente dal paziente e deve essere deciso dal medico.

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento si manifestano, spesso, sintomi di astinenza da oppioidi come ansietà, anoressia, movimenti rapidi e non coordinati, crampi intestinali, depressione, diarrea, vomito, febbre, alternanza di brividi e vampate di calore, sbadigli, pelle d'oca, perdita di peso, tachicardia, rinorrea, starnuti, miosi, irritabilità, sonnolenza, dolore diffuso, debolezza, sudorazione eccessiva, aumento della lacrimazione, nausea, irrequietezza, crampi addominali e tremore.

La frequenza degli effetti avversi è classificata come segue:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100, < 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Rara	($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Molto rara	($< 1/10.000$)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Frequenza	Evento avverso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Da non comune a comune	Perdita di appetito.
Patologie del sistema nervoso	Da non comune a comune	Vertigini, sedazione, confusione, disorientamento, cefalee, insonnia, irrequietezza, riduzione della libido e/o potenza, euforia, disforia
Patologie dell'occhio	Da non comune a comune	Disturbi della vista.
Patologie cardiache	Da non comune a comune	Palpitazioni, bradicardia.
	Da rara a molto rara	Aritmie cardiache (sincopi), arresto cardiaco.
Patologie vascolari	Da rara a molto rara	Ipotensione ortostatica, diminuita funzione circolatoria, shock, stitico ematico.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Da non comune a comune	Depressione respiratoria.
	Da rara a molto rara	Arresto respiratorio.
Patologie gastrointestinali	Da non comune a comune	Vomito, nausea, secchezza delle fauci, costipazione.
Patologie epatobiliari	Da non comune a comune	Spasmo delle vie biliari.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Da non comune a comune	Orticaria e altri tipi di rash cutanei, prurito.
Patologie renali e urinarie	Da non comune a comune	Ritenzione urinaria, difficoltà alla minzione.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Da non comune a comune	Sudorazione eccessiva, svenimento, debolezza, edema.
	Da rara a molto rara	Arrossamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo_

4.9 Sovradosaggio

Specialmente in soggetti che non sono tolleranti agli oppioidi (bambini in particolare), possono verificarsi pericolose intossicazioni anche in caso di dosaggi più bassi di quelli dati nella terapia di sostituzione: in bambini fino a 5 anni questo può accadere a partire da circa 0.5 mg di levometadone, in bambini più grandi a partire da circa 1.5 mg e negli adulti non tolleranti agli oppioidi a partire da 10 mg.

Una riduzione della dose è raccomandata se i pazienti mostrano segni e sintomi degli effetti di un eccesso di levometadone, caratterizzati da disturbi come: “sentirsi strano”, scarsa capacità di concentrazione, sonnolenza ed eventualmente vertigini in posizione eretta.

Inoltre, il sovradosaggio è caratterizzato da depressione respiratoria (respiro di Cheyne-Stokes, cianosi), sonnolenza eccessiva con tendenza a riduzione della coscienza fino al coma, miosi, rilassamento dei muscoli scheletrici, cute fredda e umida e talvolta bradicardia e ipotensione. Forti intossicazioni possono causare arresto respiratorio, insufficienza circolatoria, arresto cardiaco e morte.

È obbligatorio il pronto intervento di medicina d'urgenza o di terapia intensiva (ad esempio, intubazione e ventilazione). Specifici antagonisti degli oppioidi (per es. naloxone) possono essere utilizzati per il trattamento dei sintomi dell'intossicazione. La dose del singolo antagonista oppioide varia. In particolare è importante tenere in considerazione che il levometadone può avere un'azione depressiva prolungata sulla respirazione (fino a 75 ore), mentre gli antagonisti degli oppioidi hanno una ben più corta durata d'azione (da 1 a 3 ore). Pertanto, una volta che gli effetti antagonistici si attenuano, possono essere necessarie ulteriori iniezioni. Possono essere anche necessarie misure per prevenire la diminuzione della temperatura corporea e per sostenere il volume vascolare.

In caso di intossicazione orale da levometadone, una lavanda gastrica può essere effettuata solo dopo somministrazione di un antagonista. La protezione delle vie respiratorie tramite intubazione è particolarmente importante in entrambi i casi di lavanda gastrica e prima della somministrazione degli antagonisti (è possibile comparsa di vomito). Alcool, barbiturici, bemegride, fenotiazina e scopolamina non devono essere utilizzati nel trattamento delle intossicazioni.

Il levometadone non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso; farmaci usati nei disturbi da disassuefazione; farmaci usati nella dipendenza da oppioidi
Codice ATC: N07BC07

Il levometadone cloridrato è un oppioide di sintesi, un derivato basico del difenilmetano, strutturalmente derivato dalla morfina.

Il levometadone è l'enantiomero R(-) del metadone. L'enantiomero S(+) ha solamente 1/50 dell'effetto analgesico dell'enantiomero R(-). Gli effetti clinici del levometadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi sono basati su due meccanismi: da un lato il levometadone,

come oppioide agonista sintetico, che produce effetti simili a quelli della morfina sopprimendo i sintomi di astinenza nei soggetti dipendenti da oppiacei/oppioidi. Dall'altro lato, in funzione della dose e della durata della terapia di sostituzione, l'uso orale cronico del levometadone può portare a tolleranza che blocca gli effetti degli oppiacei somministrati per via parenterale percepiti soggettivamente come euforizzanti.

Nella terapia di sostituzione l'effetto inizia dopo 1-2 ore dalla somministrazione orale e in caso di singola somministrazione dura fra 6 e 8 ore. Dopo somministrazione ripetuta, come risultato dell'equilibrio farmacocinetico, la durata dell'effetto è prolungata fino a 22-48 ore, così che una sola somministrazione al giorno è sufficiente.

Il levometadone, essendo un oppioide agonista, induce una depressione respiratoria di lunga durata che raggiunge il suo picco dopo 4 ore e che può durare fino a 75 ore. Oltre ai tipici effetti degli oppioidi, quali sedazione, euforia e miosi, il levometadone ha altri effetti farmacologici come bradicardia, aumento della pressione sanguigna, broncocostrizione e effetto anti-diuretico. L'assunzione a lungo termine del levometadone provoca dipendenza, simile a quella da eroina e morfina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il levometadone è assorbito rapidamente. La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale è in media circa l'82%.

In caso di un dosaggio giornaliero di 30 mg, la concentrazione plasmatica allo stato stazionario è raggiunta in 4-5 giorni.

Distribuzione

La molecola ha un volume di distribuzione relativamente grande pari a 3-4 l/kg. Ciò significa che la molecola, fortemente lipofila, si accumula in quantità considerevoli nei tessuti periferici, nel grasso, nei muscoli e nella cute. Circa l'85% è legato alle proteine del siero, prevalentemente all'alfa-glicoproteina acida e all'albumina.

Biotrasformazione

Finora sono stati identificati 32 metaboliti del metadone. 2 metaboliti farmacologicamente attivi rappresentano solo il 2% della dose somministrata. Il metadone e i suoi metaboliti si accumulano principalmente in polmoni, fegato, reni, milza e muscoli.

Eliminazione

L'eliminazione del metadone e dei suoi metaboliti avviene nei reni e nella bile. L'eliminazione attraverso i reni, che dipende fortemente dal valore del pH, è la principale via in caso di alti dosaggi; in caso di somministrazioni che eccedono 160 mg, circa il 60% è escreto come metadone immodificato. Dal 10 al 45% della quantità totale rilevata è escreta nella bile.

L'emivita plasmatica terminale è soggetta a una considerevole variabilità individuale (tra 14 e 55 ore). Essa aumenta con la durata della terapia, negli anziani e in caso di malattie croniche del fegato.

Il levometadone non è dializzabile. Comunque, in caso di anuria, non c'è rischio di accumulo poiché in tal caso l'eliminazione avviene solamente attraverso le feci.

Popolazioni speciali

Il levometadone è escreto nel latte materno e passa la barriera placentare. La concentrazione nel sangue del cordone ombelicale è più bassa che la concentrazione plasmatica nella madre. Non esiste correlazione tra la concentrazione nel plasma materno/sangue del cordone ombelicale e i livelli trovati nel liquido amniotico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In caso di intossicazione acuta, la morte interviene a seguito di arresto respiratorio. I valori della LD₅₀ del levometadone dopo somministrazione endovenosa sono tra 13.6 e 28.7 mg/kg nel topo e 8.7 mg/kg nel ratto.

Per quanto riguarda la tossicità acuta nell'uomo vedere paragrafo 4.9.

In studi preclinici, i principali organi bersaglio a seguito di somministrazione subcronica e cronica sono il sistema respiratorio (depressione respiratoria) e il fegato (aumento dell'attività delle SGTP, ipertrofia delle cellule epatiche, cambiamenti degli eosinofili citoplasmatici).

Potenziale mutageno e carcinogeno

Studi *in-vitro* e *in-vivo* effettuati sulla genotossicità del metadone hanno mostrato risultati contraddittori indicanti un basso potenziale clastogenico. Attualmente, non può esserne dedotto un rischio per l'uso clinico. Studi a lungo termine effettuati su ratti e topi non hanno mostrato evidenza di potenziale carcinogenico.

Tossicità riproduttiva

Il levometadone non è stato studiato sufficientemente. Informazioni sul D,L metadone possono essere citate per la valutazione. La compromissione della funzione sessuale in pazienti maschi che assumono D,L metadone è un effetto indesiderato noto della sostanza. In 29 pazienti di sesso maschile sottoposti a terapia sostitutiva con metadone la funzione sessuale è stata compromessa in modo evidente. Il loro volume di eiaculazione e la secrezione delle vescicole seminali e della prostata sono stati ridotti di oltre il 50% rispetto a 16 soggetti con dipendenza da eroina e 43 soggetti del gruppo di controllo.

Nei ratti, la somministrazione per 5 giorni di una dose giornaliera di 20 mg/kg ha portato a perdita di peso della prostata, delle vescicole seminali e dei testicoli. Nella prole di maschi trattati con metadone (fino a 38 mg/kg al giorno) c'è stato un aumento della mortalità neonatale (fino al 74%).

Un certo numero di studi nell'uomo ha mostrato che l'uso di metadone durante la gravidanza non implica un evidente aumento di anomalie congenite e non influisce sulla nascita del bambino. I figli di madri in terapia sostitutiva con metadone hanno mostrato un peso relativamente più basso alla nascita e una circonferenza cranica più piccola rispetto a bambini che non erano stati esposti a droghe. I sintomi da astinenza si sono verificati in 56 su 92 neonati di madri trattate con metadone. In più, è stata osservata una maggiore incidenza di otite media così come problemi neurologici con disturbi dell'udito, ritardo nello sviluppo intellettuale e motorio e anomalie oculari. Vi è un sospetto di correlazione con l'incremento della sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS).

La prole di ratti femmina dipendenti da metadone ha mostrato un ritardo nella crescita cerebrale postnatale, minore peso corporeo e maggiore mortalità neonatale. La somministrazione orale di metadone a ratti tra il giorno 14 e il giorno 19 di gestazione ha comportato un calo significativo dei livelli di testosterone nel sangue della prole maschile (l'antagonizzazione con naloxone è possibile).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metil paraidrossibenzoato (E218)
Betaina cloridrato
Glicerolo
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La soluzione deve essere utilizzata entro 12 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone ambrato (vetro tipo III) da 100 ml, chiuso con un tappo a vite (PP) a prova di manomissione e di bambino e fornito di un inserto (PE) con adattatore per siringhe Luer-lock. Confezione da un flacone da 100 ml o pacco multiplo con 3 flaconi da 100 ml.

Flacone ambrato (vetro tipo III) da 500 ml, chiuso con un tappo a vite (PP) a prova di manomissione e di bambino. Confezione da un flacone da 500 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043711011 - "5mg/ml Soluzione orale" 1 Flacone in vetro da 100ml
AIC n. 043711023 - "5mg/ml Soluzione orale" 1 Flacone in vetro da 500ml

AIC n 043711035 - "5mg/ml Soluzione orale" 3 Flaconi in vetro da 100ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GG/MM/AAAA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ellepalmiron 2,5 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un millilitro di soluzione orale contiene 2,5 mg di levometadone cloridrato.

Eccipiente(i): un millilitro di soluzione orale contiene 1.5 mg di metil paraidrossibenzoato (E218).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido di colore leggermente ambrato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il levometadone deve essere prescritto preferibilmente in centri di trattamento specializzati, come parte di un trattamento integrato per la terapia sostitutiva nella dipendenza da oppioidi negli adulti, comprendente assistenza medica, sociale e psicologica.

Posologia

Adulti

La dose è stabilita sulla base della comparsa dei sintomi di astinenza e deve essere aggiustata per ciascun paziente in relazione alla situazione individuale e alla percezione soggettiva. Generalmente, una volta definito il dosaggio, si deve avere come scopo la minima dose di mantenimento.

Al fine di prevenire un sovradosaggio, il primo giorno, al mattino sono assunti 15-20 mg della dose iniziale di levometadone cloridrato (corrispondenti a 6-8 ml di soluzione). A seconda dell'effetto soggettivo e oggettivo, alla sera del primo giorno è somministrata in aggiunta una dose di 10-25 mg di levometadone cloridrato (corrispondenti a 4-10 ml di soluzione). Nei pazienti con una soglia di tolleranza bassa o non nota (per esempio a seguito di uscita da strutture penitenziarie), la dose iniziale non deve eccedere 15 mg di levometadone cloridrato (6 ml di soluzione).

Dopo 1-6 giorni, la dose iniziale è somministrata una volta al giorno, al mattino. Il passaggio alla singola dose giornaliera al mattino è di norma effettuato gradualmente con 5 mg di levometadone cloridrato (2 ml di soluzione).

In caso di efficacia insufficiente (comparsa di sintomi di astinenza), il medico può incrementare la dose di 5-10 mg di levometadone cloridrato (2-4 ml di soluzione), al giorno.

La dose di mantenimento è normalmente raggiunta entro 1-6 giorni e può arrivare fino a 60 mg di levometadone cloridrato (24 ml di soluzione) e in casi eccezionali, si può considerare una dose più alta. Una dose maggiore di 50-60 mg di levometadone cloridrato può essere somministrata soltanto in casi eccezionali di provata necessità dopo avere escluso con certezza l'uso concomitante di altre sostanze narcotiche.

Nota:

Come conseguenza di interazioni e/o induzione enzimatica causate da altri medicinali (vedere paragrafo 4.5), la dose giornaliera di levometadone, se necessario, può essere incrementata. Per questa ragione, si devono monitorare attentamente eventuali sintomi di astinenza anche in pazienti in trattamento stabile e, se necessario, la dose deve essere ulteriormente aggiustata.

Il levometadone è approssimativamente due volte più attivo del metadone racemo. Esistono evidenze che il metabolismo del levometadone aumenta a seguito della somministrazione di metadone racemo, così da alterarne il rapporto specialmente nel passaggio da miscela racemica a levometadone. Di conseguenza, in tali casi, il regime posologico deve essere adattato con attenzione su base individuale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Si raccomanda di ridurre la dose in pazienti anziani.

Pazienti con danni renali o compromissioni epatiche o in cattive condizioni generali

Si raccomanda di ridurre la dose in pazienti con danni renali o gravi patologie epatiche croniche o in cattive condizioni generali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del levometadone in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite.

Ellelalmiron è controindicato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Ellelalmiron è per solo uso orale .

La dose prescritta può essere assunta tal quale odiluita con acqua o succo di frutta (per es. succo di arancia, sciroppo di lampone).

La soluzione contenuta nei flaconi da 60 e 100 ml può essere misurata utilizzando la pipetta fornita. La pipetta è montata sull'adattatore, quindi il flacone con la pipetta attaccata è capovolto in modo che la quantità desiderata di soluzione è aspirata nella pipetta. Prima di separare la pipetta dal flacone, questo deve essere riportato in posizione verticale come anche nel caso in cui sia necessario rimettere nel flacone un eccesso di soluzione.

Dal flacone multidose da 1000 ml, la soluzione può essere misurata per la dispensazione utilizzando il misurino fornito o, per esempio, un dispenser tarato disponibile in commercio.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione contemporanea di inibitori delle MAO o entro 2 settimane dall'interruzione del trattamento con essi.
- Durante il trattamento con levometadone, non devono essere somministrati antagonisti narcotici o altri agonisti/antagonisti (per es. pentazocina e buprenorfina), eccetto per il trattamento da sovradosaggio.
- Depressione respiratoria.
- Malattie ostruttive delle vie aeree.
- Pazienti dipendenti da sostanze non-oppioidi.
- Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Un'attenta valutazione dell'indicazione e un monitoraggio medico speciale sono necessari in caso di:

- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Ridotto livello di coscienza.
- Uso concomitante di medicinali o sostanze che deprimono rispettivamente il sistema nervoso centrale e la respirazione.
- Stati patologici in cui la depressione respiratoria deve essere evitata.
- Disturbi del centro del respiro e della funzione respiratoria da moderati a gravi.
- Aumentata pressione intracranica.
- Ipotensione in caso di ipovolemia.
- Ipertrofia prostatica con ritenzione urinaria.
- Pancreatiti.
- Disturbi biliari.
- Malattie ostruttive e infiammatorie intestinali.
- Feocromocitoma.
- Ipotiroidismo.
- Prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QT o sbilanciamento elettrolitico, in particolare ipokaliemia.
- Bradicardia.
- Terapia con antiaritmici di classe I e III.

Il levometadone deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con asma, malattie polmonari croniche ostruttive o cuore polmonare, e in individui con una sostanziale riduzione della riserva respiratoria, insufficienza respiratoria pre-esistente, ipossia o ipercapnia. In questi pazienti, anche le dosi terapeutiche usuali di narcotici possono ridurre la frequenza respiratoria, mentre in parallelo la resistenza respiratoria può aumentare il punto di apnea.

In pazienti particolarmente inclini a tali fenomeni atopici, si possono verificare esacerbazione di asma pre-esistente, rash cutaneo ed emocromo alterato (eosinofilia).

L'effetto dei narcotici che porta alla depressione respiratoria e la loro capacità di aumentare la pressione del liquido cerebrospinale, possono essere incrementati significativamente in caso di preesistente aumento della pressione intracranica. Considerando il profilo terapeutico del levometadone come agonista μ , il principio attivo deve essere utilizzato con estrema cautela e solo se strettamente necessario per il trattamento di tali pazienti.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di Ellepalmiron e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Ellepalmiron in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che li assistono di prestare attenzione a questi sintomi (vedere sezione 4.5).

L'uso di levometadone può causare dipendenza. L'interruzione del trattamento dopo somministrazione ripetuta e/o in caso di dipendenza da oppioidi o l'uso di un antagonista oppioide causano la comparsa della sindrome di astinenza.

Ellepalrimon è solamente per uso orale. L'abuso per somministrazione endovenosa di Ellepalrimon può avere effetti indesiderati gravi come sepsi, flebiti o embolie polmonari.

L'abuso di narcotici e droghe durante la terapia di sostituzione può condurre a situazioni di pericolo di vita e deve essere assolutamente evitato.

Estrema cautela deve essere presa nei seguenti casi:

- **Pazienti a rischio elevato**
Tentativi di suicidio con oppiacei, specialmente combinati con antidepressivi triciclici, alcool e altre sostanze che influenzano il sistema nervoso centrale, sono parte del quadro clinico della dipendenza. Pertanto, una valutazione individuale e un programma di trattamento che include eventualmente un periodo di ospedalizzazione devono essere considerati per pazienti i quali, nonostante un intervento farmacoterapeutico appropriato, continuano con l'assunzione incontrollata di droghe e mostrano un persistente comportamento altamente dannoso.
- **Condizioni addominali acute**
L'uso di levometadone può mascherare la diagnosi o il decorso clinico di pazienti con disturbi addominali acuti. Per questa ragione, pazienti con sintomi di addome acuto, che ricevono terapia sostitutiva devono essere attentamente monitorati fino a che non si è stabilita una esatta diagnosi.
- **Aritmie cardiache**
Casi di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta sono stati riportati durante il trattamento con metadone, in particolare ad alte dosi (>100 mg/giorno), e levometadone. In pazienti, per i quali i benefici potenziali di un trattamento con levometadone superano il rischio di tachicardia, deve essere effettuato un ECG prima e dopo due settimane dall'inizio del trattamento, in modo da valutare e quantificare l'effetto del levometadone sull'intervallo QT. Nello stesso modo, è consigliabile effettuare un ECG prima di aumentare la dose.

In aggiunta, campioni di urine devono essere regolarmente analizzati al fine di individuare un potenziale consumo concomitante di narcotici.

Quando si usa levometadone, è importante considerare che il levometadone è circa due volte più attivo del metadone racemo (vedere anche paragrafo 4.2).

L'uso di Ellepalrimon può portare a risultati positivi nei test anti-doping. Inoltre l'uso di Ellepalrimon come sostanza dopante può compromettere gravemente la salute del soggetto.

Ellepalrimon contiene metile paraidrossibenzoato come eccipiente, che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di uso concomitante di levometadone con altri prodotti o sostanze medicinali, le seguenti interazioni devono essere considerate:

Un aumento dell'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale e della depressione respiratoria può essere osservato nel caso di uso combinato di medicinali o altre sostanze quali:

- Analgesici ad azione centrale (anche altri oppioidi)
- Alcol
- Derivati fenotiazinici
- Barbiturici e altri farmaci ipnotici e narcotici rispettivamente
- Antidepressivi triciclici

- Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali ad esse correlati: l'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

In caso di terapia con inibitori delle MAO entro 14 giorni prima dell'uso di oppioidi (petidina), sono stati riportati effetti sul sistema nervoso centrale, sulla respirazione e sulla circolazione associati con sintomi depressivi o eccitatori, tali da compromettere la vita. Tali reazioni non possono essere escluse con l'uso del levometadone.

Gli effetti del levometadone possono essere potenziati da principi attivi antiipertensivi quali:

- Reserpina
- Clonidina
- Urapidil
- Prazosina

Possono verificarsi un aumento della concentrazione plasmatica di levometadone e un prolungamento degli effetti con medicinali e sostanze che inibiscono il metabolismo enzimatico del levometadone nel fegato (sistema del citocromo P450) quali:

- Cimetidina
- Antimicotici
- Antiaritmici
- Contraccettivi

Possono insorgere una diminuzione della concentrazione plasmatica di levometadone e una più breve durata di azione con medicinali e sostanze che aumentano il metabolismo enzimatico del levometadone nel fegato quali:

- Carbamazepina
- Fenobarbital
- Fenitoina
- Rifampicina
- Flunitrazepam

Conseguentemente, questo può causare sintomi di astinenza.

In pazienti dipendenti da eroina o in pazienti in terapia di sostituzione con metadone, Pentazocina e Buprenorfina possono causare fenomeni di astinenza (vedere anche paragrafo 4.3). La Buprenorfina non deve essere somministrata prima di 20 ore dall'interruzione di Ellepalmiron.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del levometadone durante la gravidanza deve essere strettamente indicato e accompagnato da un adeguato monitoraggio preferibilmente in un centro medico specializzato. Il levometadone attraversa la barriera placentare. L'uso cronico durante la gravidanza può portare a tolleranza e dipendenza del feto come pure sintomi di astinenza, depressione respiratoria e ridotto peso corporeo del neonato.

Gli studi sugli animali hanno fornito evidenza di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, il levometadone non è stato associato a malformazioni congenite.

Adeguate terapia sostitutiva e prevenzione dei sintomi di astinenza durante la gravidanza devono essere garantite al fine di ridurre al minimo i danni al feto. L'aumento della dose può essere necessario a causa dell'induzione enzimatica che si verifica durante la gravidanza. Considerando il

benessere del feto, può essere consigliabile suddividere la dose giornaliera per prevenire alti picchi di concentrazioni plasmatiche e per compensare la degradazione accelerata del levometadone, prevenendo così i sintomi di astinenza.

La riduzione della dose o l'interruzione del farmaco durante la gravidanza deve sempre essere effettuata sotto attento monitoraggio della madre e solo dopo una rigorosa valutazione del rischio/beneficio. La sospensione del trattamento nel neonato deve essere effettuata presso un'adeguata unità di terapia intensiva pediatrica, in quanto il trattamento con levometadone può portare a tolleranza e dipendenza del feto, nonché a sintomi di astinenza nel neonato che necessitano di essere trattati. Circa il 60-80% dei neonati richiede un trattamento ospedaliero a causa della sindrome da astinenza neonatale. L'aggiustamento della dose (specialmente la riduzione della dose) può essere necessario entro 1-2 settimane dopo la nascita.

Allattamento

Il levometadone viene escreto nel latte umano. Le concentrazioni di levometadone sono generalmente basse nel latte materno e aumentano nel corso dei primi 30 giorni. Il medico decide se permettere l'allattamento al seno durante il trattamento sostitutivo. La quantità di levometadone escreto nel latte materno non è sufficiente a sopprimere eventuali sintomi di astinenza nei neonati.

Fertilità

Il levometadone non sembra compromettere la fertilità femminile umana.

Studi condotti su uomini durante il trattamento di mantenimento con metadone hanno dimostrato che il metadone riduce i livelli di testosterone nel siero e diminuisce marcatamente il volume dell'eiaculato e la motilità degli spermatozoi. La conta degli spermatozoi di uomini trattati con metadone erano il doppio di quelli dei controlli. Tuttavia, questo riflette la mancanza di diluizione da parte del liquido seminale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ellepalmiron compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può causare sonnolenza e ridurre la vigilanza.

I pazienti non devono guidare o usare macchinari mentre prendono Ellepalmiron. Il tempo dopo il quale tali attività possono essere riprese con sicurezza è estremamente dipendente dal paziente e deve essere deciso dal medico.

4.9 Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento si manifestano, spesso, sintomi di astinenza da oppioidi come ansietà, anoressia, movimenti rapidi e non coordinati, crampi intestinali, depressione, diarrea, vomito, febbre, alternanza di brividi e vampate di calore, sbadigli, pelle d'oca, perdita di peso, tachicardia, rinorrea, starnuti, miosi, irritabilità, sonnolenza, dolore diffuso, debolezza, sudorazione eccessiva, aumento della lacrimazione, nausea, irrequietezza, crampi addominali e tremore.

La frequenza degli effetti avversi è classificata come segue:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Rara	($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
Molto rara	($< 1/10.000$)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Frequenza	Evento avverso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Da non comune a comune	Perdita di appetito.
Patologie del sistema nervoso	Da non comune a comune	Capogiro, sedazione, confusione, disorientamento, cefalee, insonnia, irrequietezza, riduzione della libido e/o potenza, euforia, disforia.
Patologie dell'occhio	Da non comune a comune	Disturbi della vista.
Patologie cardiache	Da non comune a comune	Palpitazioni, bradicardia.
	Da rara a molto rara	Aritmie cardiache (sincopi), arresto cardiaco.
Patologie vascolari	Da rara a molto rara	Ipotensione ortostatica, funzionalità circolatoria compromessa, shock, stitico ematico.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Da non comune a comune	Depressione respiratoria.
	Da rara a molto rara	Arresto respiratorio.
Patologie gastrointestinali	Da non comune a comune	Vomito, nausea, secchezza delle fauci, costipazione.
Patologie epatobiliari	Da non comune a comune	Spasmo delle vie biliari.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Da non comune a comune	Orticaria e altri tipi di rash cutanei, prurito.
Patologie renali e urinarie	Da non comune a comune	Volume dell'urina ridotta, difficoltà alla minzione.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Da non comune a comune	Sudorazione eccessiva, malore, debolezza, edema.
	Da rara a molto rara	Arrossamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta alla Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Specialmente in soggetti che non sono tolleranti agli oppioidi (bambini in particolare), possono verificarsi pericolose intossicazioni anche in caso di dosaggi più bassi di quelli dati nella terapia di sostituzione: in bambini fino a 5 anni questo può accadere a partire da circa 0,5 mg di levometadone cloridrato, in bambini più grandi a partire da circa 1,5 mg e negli adulti non tolleranti agli oppioidi a partire da circa 10 mg.

Una riduzione della dose è raccomandata se i pazienti mostrano segni e sintomi degli effetti di un

eccesso di levometadone, caratterizzati da disturbi come: “sentirsi strano”, capacità di concentrazione compromessa, sonnolenza ed eventualmente capogiri in posizione eretta .

Inoltre, il sovradosaggio è caratterizzato da depressione respiratoria (respiro di Cheyne-Stokes, cianosi), sonnolenza eccessiva con tendenza a riduzione della coscienza fino al coma, miosi, rilassamento dei muscoli scheletrici, cute fredda e umida e talvolta bradicardia e ipotensione. Forti intossicazioni possono causare arresto respiratorio, insufficienza circolatoria, arresto cardiaco e morte.

È obbligatorio il pronto intervento di medicina d'urgenza o di terapia intensiva (ad esempio, intubazione e ventilazione). Specifici antagonisti degli oppioidi (per es. naloxone) possono essere utilizzati per il trattamento dei sintomi dell'intossicazione. La dose del singolo antagonista oppioide varia. In particolare è importante tenere in considerazione che il levometadone può avere un'azione depressiva prolungata sulla respirazione (fino a 75 ore), mentre gli antagonisti degli oppioidi hanno una ben più corta durata d'azione (da 1 a 3 ore). Pertanto, una volta che gli effetti antagonistici si attenuano, possono essere necessarie ulteriori iniezioni. Possono essere anche necessarie misure per prevenire la diminuzione della temperatura corporea e per sostenere il volume vascolare.

In caso di intossicazione orale da levometadone, una lavanda gastrica può essere effettuata solo dopo somministrazione di un antagonista. La protezione delle vie respiratorie tramite intubazione è particolarmente importante in entrambi i casi, di lavanda gastrica e prima della somministrazione degli antagonisti (è possibile comparsa di vomito). Alcool, barbiturici, bemegride, fenotiazina e scopolamina non devono essere utilizzati nel trattamento delle intossicazioni.

Il levometadone non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso; farmaci usati nei disturbi da disassuefazione; farmaci usati nella dipendenza da oppioidi

Codice ATC: N07BC05

Il levometadone cloridrato è un oppioide di sintesi, un derivato basico del difenilmetano, strutturalmente derivato dalla morfina.

Il levometadone è l'enantiomero R(-) del metadone. L'enantiomero S(+) ha solamente 1/50 dell'effetto analgesico dell'enantiomero R(-). Gli effetti clinici del levometadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi sono basati su due meccanismi: da un lato il levometadone, come oppioide agonista sintetico, che produce effetti simili a quelli della morfina sopprimendo i sintomi di astinenza nei soggetti dipendenti da oppiacei/oppioidi. Dall'altro lato, in funzione della dose e della durata della terapia di sostituzione, l'uso orale cronico del levometadone può portare a tolleranza che blocca gli effetti degli oppiacei somministrati per via parenterale percepiti soggettivamente come euforizzanti.

Nella terapia di sostituzione l'effetto inizia dopo 1-2 ore dalla somministrazione orale e in caso di singola somministrazione dura fra 6 e 8 ore. Dopo somministrazione ripetuta, come risultato dell'equilibrio farmacocinetico, la durata dell'effetto è prolungata fino a 22-48 ore, così che una sola somministrazione al giorno è sufficiente.

Il levometadone, essendo un oppioide agonista, induce una depressione respiratoria di lunga durata che raggiunge il suo picco dopo 4 ore e che può durare fino a 75 ore. Oltre ai tipici effetti degli oppioidi, quali sedazione, euforia e miosi, il levometadone ha altri effetti farmacologici come bradicardia, aumento della pressione sanguigna, broncocostrizione e effetto anti-diuretico. L'assunzione a lungo termine del levometadone provoca dipendenza, simile a quella da eroina e morfina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il levometadone è assorbito rapidamente. La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale è in media circa l'82%.

In caso di una dose orale giornaliera di 30 mg, la concentrazione plasmatica di levometadone allo stato stazionario è raggiunta in 4-5 giorni.

Distribuzione

La molecola ha un volume di distribuzione relativamente grande pari a 3-4 l/kg. Ciò significa che la molecola, fortemente lipofila, si accumula in quantità considerevoli nei tessuti periferici, nel grasso, nei muscoli e nella cute. Circa l'85% è legato alle proteine del siero, prevalentemente all'alfa-glicoproteina acida e all'albumina.

Biotrasformazione

Finora sono stati identificati 32 metaboliti del metadone. 2 metaboliti farmacologicamente attivi rappresentano solo il 2% della dose somministrata. Il metadone e i suoi metaboliti si accumulano principalmente in polmoni, fegato, reni, milza e muscoli.

Eliminazione

L'eliminazione del metadone e dei suoi metaboliti avviene nei reni e nella bile. L'eliminazione attraverso i reni, che dipende fortemente dal valore del pH, è la principale via in caso di alti dosaggi; in caso di somministrazioni che eccedono 160 mg, circa il 60% è escreto come metadone immodificato. Dal 10 al 45% della quantità totale rilevata è escreta nella bile.

L'emivita plasmatica terminale è soggetta a una considerevole variabilità individuale (tra 14 e 55 ore). Essa aumenta con la durata della terapia, negli anziani e in caso di malattie croniche del fegato.

Il levometadone non è dializzabile. Comunque, in caso di anuria, non c'è rischio di accumulo poiché in tal caso l'eliminazione avviene solamente attraverso le feci.

Popolazioni speciali

Il levometadone è escreto nel latte materno e passa la barriera placentare. La concentrazione nel sangue del cordone ombelicale è più bassa che la concentrazione plasmatica nella madre. Non esiste correlazione tra la concentrazione nel plasma materno/sangue del cordone ombelicale e i livelli trovati nel liquido amniotico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In caso di intossicazione acuta, la morte interviene a seguito di arresto respiratorio. I valori della

LD₅₀ del levometadone dopo somministrazione endovenosa sono tra 13,6 e 28,7 mg/kg nel topo e 8,7 mg/kg nel ratto.

In studi preclinici, i principali organi bersaglio a seguito di somministrazione subcronica e cronica sono stati il sistema respiratorio (depressione respiratoria) e il fegato (aumento dei livelli plasmatici di SGTP, ipertrofia delle cellule epatiche, cambiamenti degli eosinofili citoplasmatici).

Potenziale mutageno e carcinogeno

Studi *in-vitro* e *in-vivo* con metadone hanno mostrato risultati contraddittori riguardo la mutagenicità ed evidenze di basso potenziale clastogenico. Attualmente, non può esserne dedotto un rischio per l'uso clinico. Studi a lungo termine su ratti e topi non hanno fornito prove di un potenziale carcinogenico.

Tossicità riproduttiva

Il levometadone non è stato studiato adeguatamente. Ai fini della valutazione, può essere fatto riferimento alle informazioni disponibili per il D,L metadone.

Nei ratti, la somministrazione per 5 giorni di una dose giornaliera di 20 mg/kg di metadone ha portato a perdita di peso della prostata, delle vescicole seminali e dei testicoli. Nella prole di maschi trattati con metadone (fino a 38 mg/kg al giorno) è stata osservata un aumento della mortalità neonatale (fino al 74%).

La prole di ratti femmina dipendenti da metadone ha mostrato un ritardo nella crescita cerebrale postnatale, minore peso corporeo e aumentata mortalità neonatale.

La somministrazione orale di metadone a ratti tra il giorno 14 e il giorno 19 di gestazione ha comportato una riduzione significativa dei livelli di testosterone nel sangue della prole maschile (l'antagonizzazione con naloxone è possibile).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metil paraidrossibenzoato (E218)

Betaina cloridrato

Glicerolo

Caramello (E150C)

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconi da 5 ml, 10 ml, 20 ml, 60 ml e 100 ml: 9 mesi.

Flacone da 1000 ml: 3 anni.

Flaconi da 60 ml, 100 ml e 1000 ml: la soluzione deve essere utilizzata entro 12 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

- Flacone monodose da 5, 10 o 20 ml in vetro (tipo III) ambrato, chiuso con un tappo (polietilene) a prova di bambino.
- Flacone multidose da 60 o 100 ml in vetro (tipo III) ambrato, chiuso con un tappo (polipropilene) a prova di bambino e un inserto di polietilene (adattatore per pipetta). Una pipetta da 5 ml, graduata da 0,25 a 5 ml con graduazioni ogni 0,25 ml, è fornita unitamente al flacone.
- Flacone multidose da 1000 ml in PVC ambrato, chiuso con tappo a vite in polipropilene con guarnizione in polietilene (EPE), e sigillo interno multistrato (PET/schiuma poliolefinica/alluminio/PET). Un bicchiere dosatore in polistirene, graduato da 1 a 6 ml, è fornito unitamente al flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67 - Tosco Romagnola
50018 Scandicci (Firenze)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043711050 - 2,5 mg/ml Soluzione Orale", 1 Flacone monodose in vetro da 5 ml
AIC n. 043711062 - 2,5 mg/ml Soluzione Orale", 1 Flacone monodose in vetro da 10 ml
AIC n. 043711074 - 2,5 mg/ml Soluzione Orale", 1 Flacone monodose in vetro da 20 ml
AIC n. 043711086 - 2,5 mg/ml Soluzione Orale", 1 Flacone in vetro da 60 ml
AIC n. 043711098 - 2,5 mg/ml Soluzione Orale", 1 Flacone in vetro da 100 ml
AIC n. 043711100 - 2,5 mg/ml Soluzione Orale", 1 Flacone in PVC da 1000 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO