

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Agovadin 2,5 mg compresse  
Agovadin 5 mg compresse  
Agovadin 10 mg compresse  
Agovadin 20 mg compresse  
Agovadin 30 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Agovadin 2,5 mg compresse

1 compressa contiene 2,5 mg di levometadone cloridrato, equivalente a 2,237 mg di levometadone.

#### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 53,863 mg di lattosio (come monoidrato) e 6,075 mg di saccarosio.

#### Agovadin 5 mg compresse

1 compressa contiene 5 mg di levometadone cloridrato, equivalente a 4,473 mg di levometadone.

#### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 107,726 mg di lattosio (come monoidrato) e 12,150 mg di saccarosio.

#### Agovadin 10 mg compresse

1 compressa contiene 10 mg di levometadone cloridrato, equivalente a 8,947 mg di levometadone.

#### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 107,726 mg di lattosio (come monoidrato) e 12,150 mg di saccarosio.

#### Agovadin 20 mg compresse

1 compressa contiene 20 mg di levometadone cloridrato, equivalente a 17,893 mg di levometadone.

#### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 215,451 mg di lattosio (come monoidrato) e 24,300 mg di saccarosio.

#### Agovadin 30 mg compresse

1 compressa contiene 30 mg di levometadone cloridrato, equivalente a 26,840 mg di levometadone.

#### Eccipienti con effetti noti

1 compressa contiene 323,177 mg di lattosio (come monoidrato) e 36,450 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

#### 2,5 mg:

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, convessa su un solo lato, con la scritta "L2" impressa in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con un diametro di  $7,1 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $2,8 \pm 0,5$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### 5 mg:

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, convessa su un solo lato, con la scritta "L5" impressa in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con un diametro di  $9,2 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $3,9 \pm 0,5$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### 10 mg:

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, biconvessa con la scritta "L10" impressa in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con una lunghezza di  $13,5 \pm 0,2$  mm, una larghezza di  $5,5 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $3,6 \pm 0,5$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### 20 mg:

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, convessa su un solo lato con la scritta "L20" in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con un diametro di  $12,1 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $4,8 \pm 0,6$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### 30 mg:

Compressa ovale, di colore da bianco a biancastro, biconvessa con la scritta "L30" in rilievo su un lato, linea di incisione sull'altro lato, con una lunghezza di  $17,5 \pm 0,2$  mm, una larghezza di  $9,0 \pm 0,2$  mm ed uno spessore di  $6,2 \pm 0,8$  mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Terapia sostitutiva per la dipendenza da oppioidi (OST) in pazienti adulti, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia sostitutiva con levometadone deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi. Agovadin non è adatto per la sindrome da astinenza acuta. A seconda dei requisiti nazionali, è preferibile che tale trattamento sia somministrato in centri specializzati nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi. Devono essere prese in considerazione anche le raccomandazioni delle linee guida nazionali.

#### **Posologia**

#### **Il levometadone è circa due volte più efficace del metadone racemo.**

##### *Inizio del trattamento e trattamento di mantenimento*

La posologia deve basarsi sui sintomi di astinenza e deve essere regolata caso per caso, a seconda della situazione del singolo paziente e della sua esperienza soggettiva dell'astinenza. La terapia sostitutiva con levometadone deve essere iniziata quando i pazienti sono altrimenti stabili e idonei dal punto di vista medico. Dopo la stabilizzazione della dose, è generalmente auspicabile puntare alla dose di mantenimento più bassa ed efficace, somministrata ogni 24 ore.

Per evitare il sovradosaggio, 15-20 mg della dose iniziale di levometadone cloridrato devono essere presi il primo giorno al mattino. A seconda dell'effetto soggettivo e oggettivo, si somministrano da 10 a 25 mg supplementari di levometadone cloridrato la sera del primo giorno. Nei pazienti con una tolleranza bassa o non nota (ad esempio dopo il rilascio dal carcere), la dose iniziale non deve superare i 15 mg di levometadone cloridrato.

Dopo 1-6 giorni, la dose giornaliera viene cambiata in una singola dose mattutina. Il passaggio alla singola dose mattutina viene solitamente effettuato con incrementi di 5 mg di levometadone cloridrato.

In caso di insufficiente efficacia (comparsa di sintomi di astinenza), il medico curante può aumentare la dose da 5 a 10 mg di levometadone cloridrato al giorno.

Una dose superiore a 50-60 mg di levometadone cloridrato può essere somministrata solo in casi eccezionali di comprovata necessità, dopo aver escluso l'abuso di sostanze psicoattive per motivi medici.

Una riduzione della dose è richiesta in caso di sintomi di eccessivo effetto del levometadone (vedere paragrafo 4.9).

#### *Riduzione della dose e interruzione del trattamento*

Se il trattamento sostitutivo deve essere interrotto, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di diverse settimane o mesi, con un processo ancora una volta guidato dall'esperienza soggettiva del paziente circa i sintomi. Una rapida interruzione del levometadone porta a sintomi di astinenza e ad un calo della tolleranza agli oppiacei in un tempo molto breve. Questo deve essere preso in considerazione quando si continua la terapia.

Se necessario, la terapia può essere commutata in una sostituzione con una soluzione di levometadone.

#### **Durata del trattamento**

La durata di utilizzo dipenderà dall'efficacia del trattamento di mantenimento nell'ambito dell'approccio terapeutico complessivo, nonché dall'esperienza personale del paziente con il trattamento. L'obiettivo del trattamento è garantire la sopravvivenza, la riduzione dell'utilizzo di altre sostanze che creano dipendenza, stabilizzare la salute e trattare malattie concomitanti e l'assenza dell'uso di oppiacei. La durata del trattamento può variare da un uso a breve termine ad uno a lungo termine, in accordo anche alle linee guida nazionali.

#### Nota

Il fabbisogno giornaliero di levometadone può aumentare a causa di interazioni e/o induzione enzimatica da parte di altre sostanze (vedere paragrafo 4.5). Per questo motivo, devono essere presi in considerazione i possibili sintomi di astinenza anche in pazienti regolati in modo stabile e la dose deve essere aggiustata, se necessario.

Esistono evidenze che la degradazione di levometadone aumenta a seguito della somministrazione di metadone, in modo che questo rapporto possa essere eventualmente spostato. Questo deve essere preso in considerazione quando si somministra o si passa al levometadone.

#### *Passaggio ad altre sostanze sostitutive*

In caso di passaggio da metadone a levometadone, deve essere considerato un rapporto di dose di 2:1 (metadone : levometadone), cioè 20 mg di metadone cloridrato corrispondono a 10 mg di levometadone cloridrato. Alcuni pazienti possono aver bisogno di un ulteriore aggiustamento della dose quando si passa da metadone a levometadone.

Se il paziente è stato trattato con un agonista/antagonista combinato (ad es. buprenorfina), il paziente può passare a levometadone. La terapia con levometadone può essere iniziata 24 ore dopo l'assunzione di buprenorfina. Tuttavia, la dose iniziale di levometadone deve essere somministrata al mattino.

Se il trattamento con levometadone viene interrotto e si pianifica un passaggio al trattamento con buprenorfina sublinguale (specialmente in combinazione con naloxone), la dose di levometadone deve essere gradualmente ridotta a 15-25 mg/giorno. Dosi più elevate di levometadone possono portare a un'astinenza forzata a causa di un legame più forte della buprenorfina al recettore  $\mu$  e al suo agonismo parziale. Per evitare di precipitare nell'astinenza, l'induzione con buprenorfina deve essere intrapresa quando sono evidenti segni oggettivi di astinenza.

#### **Popolazioni speciali**

##### *Pazienti anziani o in cattive condizioni generali*

Si raccomanda una riduzione della dose in base agli effetti indesiderati o un attento monitoraggio per valutare la necessità di una riduzione della dose nei pazienti anziani e nei pazienti con condizione di salute generale ridotta.

##### *Pazienti con compromissione renale e/o epatica*

Si raccomanda di ridurre la dose nei pazienti con malattia renale o severa malattia epatica cronica (vedere paragrafo 4.4).

### *Pazienti in gravidanza*

Le pazienti in gravidanza possono richiedere due somministrazioni al giorno o un aumento della dose a causa di un metabolismo accelerato tramite induzione enzimatica, un assorbimento ridotto come anche un aumento della clearance (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.6).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Agovadin nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. Pertanto, l'uso di Agovadin nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

I medici devono avvertire i pazienti che la via orale è l'unica via di somministrazione efficace e sicura per questo medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse possono essere assunte intere con una quantità sufficiente di acqua oppure possono essere facilmente sciolte in acqua, succo d'arancia o di mela. La soluzione è destinata all'assunzione immediata.

Le compresse devono essere estratte dal blister immediatamente prima dell'uso. Le compresse non devono essere estratte dalla confezione prematuramente per una successiva assunzione.

Il paziente riceve dal medico o dalla persona a cui è stato affidato il trattamento la dose/il numero di compresse necessari per l'assunzione immediata. Ci si deve assicurare che la dose giornaliera sia assunta sotto supervisione e controllo visivo secondo la base legale delle rispettive normative nazionali o a meno che le linee guida nazionali non raccomandino diversamente.

Secondo la legislazione nazionale e l'infrastruttura del rispettivo Paese, il levometadone può essere dispensato per terapia domiciliare alle condizioni definite a livello nazionale.

In caso di terapia domiciliare, il medico deve assicurarsi che:

- siano esclusi, per quanto possibile, i rischi per il paziente e per gli altri derivanti da una terapia domiciliare
- il paziente utilizzi la sostanza sostitutiva prescritta esclusivamente come previsto.

La prescrizione domiciliare non è accettabile se gli esami e gli accertamenti del medico rivelano che il paziente consuma sostanze che sono pericolose se combinate con il trattamento sostitutivo, tenendo conto dello sviluppo della tolleranza, del mancato raggiungimento di una dose di mantenimento stabile, o dell'abuso di sostanze da parte del paziente.

La terapia domiciliare deve essere interrotta immediatamente se la sostanza viene utilizzata in modo improprio dal paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Trattamento con inibitori delle MAO o entro due settimane dalla loro sospensione;
- Depressione respiratoria;
- Patologie ostruttive delle vie respiratorie;
- Pazienti dipendenti da sostanze non oppioidi.

Antagonisti narcotici o altri agonisti/antagonisti narcotici (ad es. pentazocina e buprenorfina) non devono essere usati durante il trattamento con levometadone, ad eccezione del trattamento del sovradosaggio.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

È richiesta un'attenta valutazione dell'indicazione ed un monitoraggio medico speciale in caso di:

- gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6),

- compromissione dello stato di coscienza,
- uso concomitante di altri depressori del SNC o delle vie respiratorie,
- disturbi in cui la depressione respiratoria deve essere evitata,
- aumento della pressione intracranica,
- ipotensione con ipovolemia,
- iperplasia della prostata con formazione di urina residua,
- pancreatite,
- disturbi dei dotti biliari,
- disturbi intestinali ostruttivi e infiammatori,
- feocromocitoma,
- ipotiroidismo,
- compromissione da moderata a severa del centro respiratorio e della funzione respiratoria,
- bradicardia,
- trattamento con antiaritmici di classe I e III.

### Polmoni e respirazione

Il levometadone deve essere usato con cautela nei pazienti con:

- asma,
- malattia polmonare ostruttiva cronica,
- cuore polmonare,
- riserva respiratoria molto limitata,
- preesistente compromissione della funzione respiratoria,
- ipossia o ipercapnia.

Anche alle usuali dosi terapeutiche di narcotici, questi pazienti possono sperimentare una ridotta attività respiratoria con un concomitante aumento della resistenza delle vie aeree che culmina nell'apnea.

Nei pazienti predisposti a tali fenomeni atopici, l'asma preesistente, le eruzioni cutanee e l'eosinofilia possono essere esacerbate.

### Pressione intracranica

L'effetto di depressione respiratoria dei narcotici e la loro capacità di aumentare la pressione del liquido cerebrospinale possono essere notevolmente incrementati in presenza di un preesistente aumento della pressione intracranica.

Per quanto riguarda il profilo di efficacia del levometadone come  $\mu$ -agonista, deve essere usato con grande cautela e deve essere usato solo se è ritenuto essenziale per il trattamento di tali pazienti.

### Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o principi attivi correlati

L'uso concomitante di oppioidi, come il levometadone, e di medicinali sedativi come le benzodiazepine o sostanze attive correlate, può provocare 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 non sono possibili opzioni di trattamento alternative.

Se si decide di prescrivere levometadone in concomitanza con una benzodiazepina, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per i segni e i sintomi della depressione respiratoria e della sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono affinché siano consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### Rischio derivante dall'uso concomitante di alcol

L'uso concomitante di oppioidi, come il levometadone, e alcol, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. L'uso concomitante di alcol durante la terapia con levometadone deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

### Consumo concomitante

L'abuso di droghe e medicinali durante il trattamento sostitutivo può portare a condizioni pericolose per la vita e deve essere evitato con ogni mezzo.

Se necessario, possono essere condotti regolari esami delle urine per determinare un potenziale uso concomitante di altre droghe illegali.

Il trattamento deve essere effettuato con estrema cautela in caso di

- *pazienti ad alto rischio*: il tentativo di suicidio con oppiacei, in particolare in combinazione con antidepressivi, alcol e altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC) può far parte del quadro clinico della tossicodipendenza.
- *disturbi addominali acuti*: il trattamento con levometadone, come quello con altri  $\mu$ -agonisti, può oscurare la diagnosi o il decorso clinico in pazienti affetti da disturbi addominali acuti. Pertanto i pazienti con segni di disturbi addominali acuti durante il trattamento sostitutivo devono essere attentamente monitorati fino a quando non viene fatta una diagnosi.
- *pazienti con prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QT o squilibrio elettrolitico*, in particolare ipokaliemia/aritmia cardiaca:  
Durante la somministrazione di metadone e levometadone ci si deve aspettare un prolungamento dell'intervallo QT e di conseguenza l'insorgenza di una tachicardia ventricolare polimorfa (Torsioni di Punta). Tuttavia, questo rischio è inferiore con il levometadone.

In linea di principio, tutti i pazienti devono essere interrogati su precedenti malattie cardiache e sincope inspiegabile prima di iniziare la terapia. Il paziente deve essere informato sulla possibilità di aritmia cardiaca.

Prima di iniziare la terapia e dopo due settimane di trattamento, si deve eseguire un ECG per determinare e quantificare l'effetto della sostituzione sull'intervallo QT. Allo stesso modo, si raccomanda la preparazione di un ECG e un controllo ECG almeno annuale prima di aumentare la dose. In caso di sincope inspiegabile, deve essere considerata la possibilità di una causa cardiaca. Qualsiasi modifica al medicinale aggiuntivo deve tener conto della possibilità di interazione che influenza l'intervallo QT.

Tuttavia, queste raccomandazioni si applicano al metadone racemo. Il levometadone presenta un migliore profilo rischio-beneficio cardiovascolare rispetto al metadone racemico e di conseguenza presenta un rischio ridotto di aritmia cardiaca. Si prega di fare riferimento anche al paragrafo 5.1.

#### Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Come con altri oppioidi, in seguito a somministrazione ripetuta di levometadone possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'abuso o l'uso inappropriato intenzionale di Agovadin può causare un sovradosaggio e/o il decesso. Il rischio di sviluppare il disturbo da uso di oppioidi è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

I pazienti dovranno essere monitorati per segni di craving: ricerca compulsiva del farmaco (ad es. richieste troppo anticipate di nuove somministrazioni). Il monitoraggio include il riesame di oppioidi e farmaci psicoattivi concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un consulto con uno specialista in dipendenze.

In caso di brusca interruzione sono previsti sintomi di astinenza gravi, talvolta pericolosi per la vita. Il consumo di levometadone da parte di pazienti senza tolleranza agli oppioidi è pericoloso per la vita e può portare alla morte per arresto respiratorio.

#### Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo

dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna considerare la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

#### Ulteriori informazioni

L'interruzione del trattamento dopo un uso ripetuto o l'uso di un antagonista degli oppioidi provoca una sindrome da astinenza. La perdita di tolleranza agli oppioidi si verifica subito dopo l'interruzione. Questo deve essere preso in considerazione se il trattamento viene continuato.

#### Abuso e uso improprio

Il levometadone è destinato esclusivamente al trattamento sostitutivo e all'uso orale. L'abuso di levometadone per via endovenosa può portare a gravi effetti indesiderati (come sepsi, flebite o embolia polmonare) con un potenziale esito fatale. Inoltre, Agovadin contiene eccipienti che sono insolubili in acqua con conseguente sviluppo di particelle di dimensioni fino a 250 µm. Pertanto, la somministrazione per iniezione e.v. potrebbe causare eventi pericolosi per la vita.

Gli eccipienti saccarosio e lattosio non possono essere scissi dagli enzimi carbolitici dopo la somministrazione endovenosa o nasale e vengono quindi escreti invariati nelle urine. Questi possono essere utilizzati come marcatori per l'abuso endovenoso di medicinali per il trattamento sostitutivo. Pertanto, con questi due eccipienti può essere rilevato l'abuso parenterale.

Occorre sottolineare che l'analisi delle urine e/o del sangue è parte integrante del trattamento di mantenimento con levometadone, per il controllo della presenza di sostanze stupefacenti e psicotrope. Deve essere controllato anche qualsiasi abuso di alcol. Se l'analisi è positiva per altri oppioidi, è essenziale rivalutare il caso.

#### Insufficienza surrenalica

Gli oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi dell'insufficienza surrenalica possono includere nausea, vomito, perdita di appetito, affaticamento, debolezza, capogiro o bassa pressione sanguigna.

#### Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina

L'uso a lungo termine di oppioidi può essere associato a livelli ridotti di ormoni sessuali e aumento della prolattina. I sintomi includono diminuzione della libido, impotenza o amenorrea.

#### Ipoglicemia

L'ipoglicemia è stata osservata nel contesto del sovradosaggio o dell'incremento della dose di metadone (una miscela racemica di levometadone e destrometadone). Si raccomanda un monitoraggio regolare della glicemia durante l'incremento della dose (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9).

#### ***Doping***

Per chi svolge attività sportiva: l'uso di levometadone senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

L'uso del levometadone come agente dopante può diventare un pericolo per la salute.

#### **Agovadin contiene saccarosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### **Agovadin contiene lattosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Gli effetti del levometadone possono essere influenzati da interazioni sia farmacodinamiche che farmacocinetiche. A seconda dell'aspetto clinico, possono essere necessari aggiustamenti della dose di levometadone e/o dei medicinali co-somministrati nel caso delle interazioni descritte nella sezione seguente.

## **Interazioni farmacodinamiche**

### Medicinali serotoninergici

La sindrome serotoninergica può verificarsi con la somministrazione concomitante di metadone (una miscela racemica di levometadone e destrometadone) con petidina, inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) e medicinali a base di serotonina come l'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), l'inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA). I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere cambiamenti dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

L'uso di inibitori delle MAO negli ultimi 14 giorni prima dell'uso di oppioidi (ad es. petidina) è stato associato ad effetti pericolosi per la vita, effetti depressivi ed eccitatori sul sistema nervoso centrale, sulla respirazione e sulla funzione circolatoria. Tali reazioni non possono essere escluse nemmeno per il levometadone.

### Agonisti oppioidi, agonisti/antagonisti misti e agonisti oppioidi parziali analgesici

La somministrazione di agonisti oppioidi, agonisti/antagonisti misti e di agonisti oppioidi parziali analgesici può scatenare sintomi di astinenza. Esempi di tali medicinali includono naloxone, naltrexone, nalmeffene, pentazocina, nalbufina, butorfanolo e buprenorfina.

La buprenorfina non deve essere iniziata fino ad almeno 24 ore dopo la cessazione della terapia sostitutiva con levometadone o la comparsa dei sintomi di astinenza. Se vengono utilizzate alte dosi di metadone, può essere consigliabile una riduzione della dose a 15-25 mg di levometadone per un passaggio graduale agli oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

I medicinali e le sostanze deprimenti a livello centrale e respiratorio possono aumentare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale o respiratorio, ad es. in caso di uso combinato con:

- analgesici ad azione forte (compresi altri oppiacei),
- alcol (vedere paragrafo 4.4),
- derivati fenotiazinici,
- benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4),
- barbiturici e altri sonniferi o anestetici nonché
- antidepressivi triciclici.

### Medicinali sedativi come le benzodiazepine o principi attivi correlati

L'uso concomitante di oppioidi e di medicinali sedativi come le benzodiazepine o sostanze attive correlate aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'utilizzo concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto del levometadone può essere potenziato da medicinali antipertensivi come:

- reserpina,
- clonidina,
- urapidil e
- prazosina.

### Medicinali potenzialmente aritmogeni (prolungamento dell'intervallo QT)

È necessaria cautela quando qualsiasi medicinale noto per avere il potenziale di prolungare l'intervallo QT viene prescritto insieme a levometadone (vedere paragrafo 4.4). Possono verificarsi interazioni in seguito all'uso concomitante di levometadone e medicinali potenzialmente aritmogeni come gli antiaritmici di classe I e III, alcuni neurolettici, nonché gli antidepressivi triciclici e i calcioantagonisti.

Allo stesso modo, si raccomanda di prestare cautela quando si prescrive levometadone in concomitanza con medicinali che sono in grado di indurre squilibri elettrolitici che possono prolungare l'intervallo QT (ipomagnesiemia, ipokaliemia). Questo include diuretici (come spironolattone), lassativi e, in rari casi, ormoni mineralocorticoidi.

Queste interazioni cardiache sono state osservate per il metadone, che ha un rischio cardiaco più elevato. Per ragioni di sicurezza possono essere tenute in considerazione anche per il levometadone,

sebbene il rischio cardiaco per il levometadone sia inferiore. Fare riferimento anche ai paragrafi 4.4 e 5.1.

### **Interazioni farmacocinetiche**

I medicinali e le sostanze che inibiscono la degradazione enzimatica di levometadone nel fegato (sistema del citocromo P450) possono aumentare la concentrazione plasmatica di levometadone o prolungarne la durata dell'azione, per esempio:

- cimetidina,
- antimicotici (per esempio itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, fluconazolo)
- antibiotici macrolidi,
- agenti antiaritmici,
- contraccettivi,
- inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come sertralina, fluvoxamina, fluoxetina e paroxetina,
- ciprofloxacina,
- succo di pompelmo,
- Cannabis.

I medicinali e le sostanze che promuovono la degradazione enzimatica del levometadone nel fegato possono ridurre la concentrazione plasmatica del levometadone o ridurre la sua durata d'azione, per esempio:

- carbamazepina,
- fenobarbital,
- fenitoina,
- rifampicina,
- erba di San Giovanni,
- spironolattone,
- acido fusidico,
- flunitrazepam,
- efavirenz,
- nevirapina,
- nelfinavir,
- ritonavir,
- amprenavir.

Questo può causare sintomi di astinenza.

Anche quando il levometadone è co-somministrato insieme ad altri medicinali o sostanze metabolizzate dagli enzimi epatici o che possono influenzare il legame proteico (il levometadone si lega principalmente alla glicoproteina alfa-acida e all'albumina, vedere paragrafo 5.2), nonché dopo la sospensione di questi medicinali o sostanze si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti per sintomi clinici di sovradosaggio, sottodosaggio o sintomi di astinenza ed un appropriato aggiustamento della dose.

Sono state riportate concentrazioni plasmatiche ridotte (didanosina e stavudina) o aumentate (zidovudina) di medicinali antiretrovirali se usati in concomitanza con levometadone, mentre la concentrazione plasmatica di levometadone è rimasta invariata. Per questi pazienti è richiesto uno stretto monitoraggio per un'adeguata risposta clinica o segni di tossicità.

La co-somministrazione di levometadone con metamizolo, che è un induttore degli enzimi metabolizzanti inclusi CYP2B6 e CYP3A4 può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levometadone con potenziale diminuzione dell'efficacia clinica.

Pertanto, si raccomanda di prestare cautela quando metamizolo e levometadone vengono somministrati contemporaneamente; la risposta clinica e/o i livelli del farmaco devono essere monitorati ove appropriato.

L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.

#### Cannabidiolo

La somministrazione concomitante di cannabidiolo può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metadone.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Il levometadone attraversa la placenta. L'uso del levometadone durante la gravidanza deve essere strettamente indicato e accompagnato da un monitoraggio adeguato, preferibilmente in un centro medico specializzato.

L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad assuefazione e dipendenza nel feto, nonché a sintomi di astinenza, depressione respiratoria e basso peso corporeo nel neonato.

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

Durante la gravidanza, se possibile, la dose massima giornaliera di 10 mg di levometadone non deve essere superata; tuttavia, devono essere assicurate un'adeguata terapia sostitutiva e una prevenzione dei sintomi di astinenza durante la gravidanza, al fine di minimizzare i danni al feto. L'aumento della dose può essere necessario a causa dell'induzione enzimatica durante la gravidanza. Considerando il benessere del feto, può essere consigliabile suddividere la dose giornaliera per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche e per compensare la degradazione accelerata del levometadone, prevenendo così i sintomi di astinenza.

La riduzione della dose o la sospensione del medicinale durante la gravidanza deve essere sempre effettuata sotto attento monitoraggio della madre e solo dopo una rigorosa valutazione dei rischi/benefici.

I bambini nati da madri che assumono levometadone possono soffrire di sintomi di astinenza (sindrome da astinenza) e/o depressione respiratoria. La sindrome da astinenza può non manifestarsi nel neonato per alcuni giorni dopo la nascita. Pertanto, oltre al monitoraggio iniziale per la depressione respiratoria, i neonati devono essere sottoposti a un monitoraggio prolungato per segni e sintomi di astinenza.

La sospensione del medicinali nel neonato deve essere effettuata in un'adeguata unità di terapia intensiva per bambini, poiché il trattamento con levometadone può portare ad assuefazione e dipendenza nel feto, nonché a sintomi di astinenza nel neonato che richiedono un trattamento.

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 postnatali.

#### Allattamento

Il levometadone viene escreto nel latte materno a bassi livelli. A dosi fino a 30 mg al giorno, il livello di levometadone nel latte umano è basso.

Per il levometadone la decisione di raccomandare l'allattamento al seno deve tenere conto del parere di uno specialista clinico e si deve considerare se la donna sta assumendo una dose di mantenimento stabile di levometadone e l'eventuale uso continuato di sostanze illecite. Se si considera l'allattamento al seno, la dose di levometadone deve essere la più bassa possibile. La madre può allattare al seno il bambino solo sotto controllo medico. Tuttavia, i medici prescrittori devono consigliare alle donne che allattano di monitorare il bambino per la sedazione e le difficoltà respiratorie e di cercare immediatamente assistenza medica se ciò si verifica. Considerando la quantità di latte che un neonato di età inferiore ai 3 mesi assume, la quantità di sostanza attiva ingerita è inferiore alla dose farmacologicamente attiva. Sebbene la quantità di levometadone escreta nel latte materno non sia sufficiente a sopprimere completamente i sintomi di astinenza nei neonati allattati al seno, essa può attenuare la severità della sindrome da astinenza neonatale. Se è necessario interrompere l'allattamento al seno, deve essere fatto gradualmente, in quanto uno svezzamento brusco potrebbe aumentare i sintomi di astinenza nel bambino.

## Fertilità

Il metadone non sembra compromettere la fertilità femminile umana.

Studi su uomini sottoposti a trattamento di mantenimento con metadone hanno dimostrato che il metadone racemo riduce i livelli sierici di testosterone e diminuisce marcatamente il volume dell'eiaculato e la motilità dello sperma. La conta degli spermatozoi degli uomini trattati con metadone racemo era il doppio di quella dei controlli. Tuttavia, questo riflette la mancata diluizione del liquido seminale.

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

Il levometadone altera la capacità di guidare e di usare macchinari in quanto può causare sonnolenza e ridurre la vigilanza. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari durante l'assunzione di levometadone nelle seguenti circostanze: la partecipazione attiva al traffico non può essere raccomandata all'inizio del trattamento, durante la titolazione della dose, se si verificano sintomi di astinenza o in caso di co-assunzione di sostanze che compromettono la funzione cognitiva.

Il tempo dopo il quale tali attività possono essere riprese in sicurezza dipende fortemente dal paziente e deve essere deciso dal medico.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono ordinati secondo la classificazione per sistemi e organi, con le loro frequenze registrate utilizzando la seguente convenzione di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere stabilita dai dati disponibili)

I sintomi associati all'astinenza da oppiacei sono comuni all'inizio del trattamento di mantenimento e comprendono ansia, anoressia, contrazioni involontarie e movimenti a scatti, crampi intestinali, depressione, diarrea, vomito, febbre, alternanza di vampate di calore e brividi, sbadigli, brividi, perdita di peso, tachicardia, rinorrea, starnuti, pupille dilatate, irritabilità, sonnolenza, dolori muscolari, sensazione di svenimento, forte sudorazione, aumento della lacrimazione, nausea, irrequietezza, spasmi intestinali e tremore.

Altri possibili effetti indesiderati.

<b>Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Da non comune a comune	Perdita di appetito
	Non nota	Ipoglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Da non comune a comune	Euforia e disforia
	Non nota	Dipendenza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Da non comune a comune	Vertigini, sedazione, confusione, disorientamento, mal di testa, insonnia, irrequietezza
<i>Patologie dell'occhio</i>	Da non comune a comune	Disturbi visivi

<i>Patologie cardiache</i>	Da non comune a comune	Palpitazioni, bradicardia
	Da raro a molto raro	Aritmia (sincope), arresto cardiaco
<i>Patologie vascolari</i>	Da raro a molto raro	Emorragia, ipotensione ortostatica, disturbi della funzione circolatoria, shock
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Da non comune a comune	Depressione respiratoria
	Da raro a molto raro	Arresto respiratorio
	Non nota	Sindrome di apnea centrale nel sonno
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Da non comune a comune	Vomito, nausea, bocca secca, costipazione
<i>Patologie epatobiliari</i>	Da non comune a comune	Spasmi biliari
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Da non comune a comune	Orticaria e altre eruzioni cutanee, prurito
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Da non comune a comune	Ridotta quantità di urina, disfunzione della vescica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Da non comune a comune	Riduzione della libido e/o della potenza (vedere anche paragrafo 5.3 Tossicità riproduttiva)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Da non comune a comune	Sudorazione, affaticamento, svenimento, edema
	Da raro a molto raro	Arrossamento
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Aumento di peso

#### 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:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Anche dosi inferiori a quelle normalmente utilizzate come parte del trattamento sostitutivo possono produrre un'intossicazione pericolosa per la vita, in particolare in soggetti non tolleranti (specialmente bambini). Questo può verificarsi nei bambini fino a 5 anni di età a partire da una dose di circa 0,5 mg di levometadone, nei bambini più grandi a partire da una dose di circa 1,5 mg di levometadone e negli adulti non tolleranti agli oppiacei a partire da una dose di circa 10 mg di levometadone.

La riduzione della dose è raccomandata nei casi in cui i pazienti mostrino segni e sintomi di eccessiva attività del levometadone caratterizzati da malessere come "sentirsi strani", scarsa concentrazione, sonnolenza e vertigini ortostatiche.

Inoltre, il sovradosaggio è caratterizzato da depressione respiratoria (respirazione di Cheyne-Stokes, cianosi), sonnolenza estrema che progredisce fino a torpore o coma, miosi, rilassamento dei muscoli scheletrici, pelle umida e talvolta bradicardia e ipotensione. L'intossicazione severa può causare arresto respiratorio, collasso circolatorio, arresto cardiaco e morte. È stata segnalata ipoglicemia.

Misure di emergenza o, se necessario, interventi di terapia intensiva (ad esempio intubazione e ventilazione), devono essere avviati immediatamente. Per trattare i sintomi di intossicazione possono essere utilizzati specifici antagonisti degli oppiacei (ad es. naloxone). I singoli antagonisti degli oppiacei differiscono nella dose (le informazioni sul prodotto devono essere considerate!). In particolare, va tenuto presente che l'effetto deprimente di tipo respiratorio del levometadone può essere di lunga durata (fino a 75 ore), mentre gli antagonisti degli oppiacei sono sostanze ad azione breve (da 1 a 3 ore). Dopo la regressione dell'effetto antagonista possono essere necessarie ulteriori iniezioni. Potrebbero essere necessarie misure per prevenire la riduzione della temperatura corporea ed una terapia sostitutiva del volume.

In caso di intossicazione orale da levometadone, la lavanda gastrica deve essere eseguita solo dopo il trattamento con un antagonista.

Il mantenimento della pervietà delle vie aeree mediante intubazione è di particolare importanza in caso di lavanda gastrica e prima della somministrazione di antagonisti (può essere possibile l'induzione di emesi).

Alcool, barbiturici, bemegrid, fenotiazine e scopolamina non devono essere utilizzati nella terapia delle intossicazioni.

Il levometadone non può essere dializzato.

In caso di sovradosaggio di metadone è stata osservata leucoencefalopatia tossica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso; altri medicinali del sistema nervoso; medicinali usati nei disturbi da dipendenza; medicinali usati nella dipendenza da oppioidi  
Codice ATC: N07BC05

Il levometadone è un analgesico oppioide completamente di sintesi che, come derivato basico del difenilmetano, può essere strutturalmente derivato dalla morfina.

Il levometadone è l'enantiomero R(-) del metadone. L'enantiomero S(+) ha solo 1/50 dell'effetto analgesico dell'enantiomero R(-). Gli effetti clinici del levometadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi si basano su due meccanismi. In primo luogo, il levometadone come oppioide agonista di sintesi produce effetti simili alla morfina che sopprimono i sintomi di astinenza negli individui dipendenti da oppiacei/oppioidi. D'altra parte, a seconda della dose e della durata della sostituzione, la somministrazione orale cronica di levometadone può indurre una tolleranza che porta al blocco dell'effetto soggettivamente euforico ("sballo") degli oppiacei somministrati per via parenterale.

Come oppioide agonista, il levometadone può indurre una depressione respiratoria prolungata, che è più pronunciata dopo 4 ore e può durare fino a 75 ore. Oltre ad altri classici effetti degli oppioidi come sedazione, euforia e miosi, bradicardia, ipotensione, broncocostrizione e antidiuresi sono tra gli effetti farmacologici del levometadone. Dopo un uso prolungato il levometadone provoca anche una dipendenza paragonabile a quella dell'eroina e della morfina.

#### Prolungamento del QT

Studi clinici su 39 pazienti hanno mostrato una riduzione dell'intervallo QTc corretto quando si passa dal metadone al levometadone e indicano un migliore profilo di sicurezza cardiologica per il levometadone. Gli studi con i metabolizzatori lenti del CYP2B6 indicano che il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc in questi pazienti può essere aumentato dalla degradazione ritardata dell'enantiomero (S) contenuto nel metadone racemo.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il levometadone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta dopo la somministrazione orale di una soluzione è in media di circa l'82%.

L'effetto della sostituzione inizia da 1 a 2 ore dopo la somministrazione orale e dura da 6 a 8 ore con una singola dose. Con la somministrazione ripetuta, la durata d'azione aumenta raggiungendo l'equilibrio farmacocinetico per 22-48 ore, in modo che sia sufficiente una somministrazione giornaliera.

### Biodisponibilità

In uno studio sulla biodisponibilità relativa in 33 soggetti, è stata confermata la bioequivalenza tra le compresse (5 mg) e la soluzione orale (5 mg, corrispondenti a 1 ml di soluzione) sulla base della valutazione statica parametrica (per  $AUC_{0-72\text{ h}}$ ,  $AUC_{0-\infty\text{ h}}$  e  $C_{\text{max}}$ ). I risultati possono essere trasferiti alle compresse da 20 mg.

### Distribuzione

L'equilibrio farmacocinetico (stato stazionario) tra assorbimento, distribuzione ed eliminazione viene raggiunto entro circa una settimana con una terapia continua. La sostanza mostra un volume di distribuzione relativamente grande, da 3 a 4 l/kg. Ciò significa che la sostanza altamente lipofila si accumula in quantità considerevoli nei tessuti periferici, nel grasso, nei muscoli e nella pelle. Il tasso di legame alle proteine sieriche è di circa l'85%. Si lega principalmente alla glicoproteina alfa-acida e all'albumina.

Il levometadone entra nel latte materno e supera la barriera placentare. La concentrazione nel sangue del cordone ombelicale è inferiore alla concentrazione plasmatica della madre. Non vi è alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche materne/del cordone ombelicale e i livelli di liquido amniotico.

### Biotrasformazione

Il levometadone è soggetto a N-demetilazione da parte degli isoenzimi CYP, compresi CYP3A4, 2D6, 2B6 e 2C19.

Ad oggi, sono stati identificati 32 metaboliti del metadone. Tuttavia, solo il 2% della dose somministrata è rappresentato da due metaboliti farmacologicamente attivi. Il metadone e i suoi metaboliti si accumulano principalmente nei polmoni, nel fegato, nei reni, nella milza e nei muscoli.

### Eliminazione

L'eliminazione del metadone e dei suoi metaboliti avviene per via renale e biliare. L'eliminazione renale altamente pH-dipendente è la via principale a dosi più elevate, con circa il 60% che si presenta come metadone immodificato dopo somministrazione di più di 160 mg. Dal 10 al 45% della quantità totale recuperata è stata escreta per via biliare.

L'emivita plasmatica terminale è soggetta a forti fluttuazioni individuali (da 14 a 55 ore). Si prolunga durante l'ingestione prolungata, in età avanzata e nelle malattie croniche epatiche.

Il levometadone non può essere dializzato. Non c'è rischio di accumulo in caso di anuresi poiché l'escrezione avviene esclusivamente per via fecale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità acuta e cronica

Dopo intossicazione acuta la morte è causata da arresto respiratorio. I valori della  $LD_{50}$  di levometadone dopo somministrazione per iniezione endovenosa nei topi e nei ratti sono rispettivamente 13,6-28,7 mg/kg e 8,7 mg/kg.

Negli animali da laboratorio i principali organi bersaglio dopo somministrazione subcronica e cronica erano il sistema respiratorio (depressione respiratoria) e il fegato (livelli elevati di SGPT, ipertrofia epatocellulare, alterazioni citoplasmatiche eosinofile).

Gli studi con epatociti umani in coltura hanno dimostrato che l'alcol può potenziare direttamente l'epatotossicità del metadone.

#### Potenziale mutageno e tumorigenico

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno fornito risultati contraddittori riguardo alla genotossicità del metadone, con alcune prove di un debole potenziale clastogenico. Attualmente, i rischi per l'uso clinico non possono essere derivati da questi risultati. 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, si può fare riferimento ai risultati per il D,L-metadone.

La somministrazione giornaliera di 20 mg di metadone/kg BW per 5 giorni ha portato a riduzioni di peso della prostata, delle vescicole seminali e dei testicoli nei ratti. La progenie dei ratti maschi trattati con metadone (fino a 38 mg/kg BW/giorno) ha mostrato un aumento del tasso di mortalità neonatale fino al 74%.

La prole di ratti femmina con dipendenza da metadone ha mostrato una crescita cerebrale postnatale ritardata, un basso peso corporeo e una maggiore mortalità neonatale. La prole maschile di ratti sottoposti a trattamento orale con metadone dal 14° al 19° giorno di gravidanza ha mostrato una diminuzione significativa dei livelli di testosterone nel sangue (è possibile antagonizzare con naloxone).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Amido di mais, pregelatinizzato  
Lattosio monoidrato  
Saccarosio  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Contenitore per compresse:  
Dopo la prima apertura: 6 mesi

Le soluzioni orali delle compresse disciolte sono stabili fino a 3 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister opachi (PVC/PVdC//Al)  
Confezioni contenenti 7, 28, 30, 50, 56 o 98 compresse.

Contenitori per compresse bianchi opachi in HDPE chiusi con tappo a vite in PP a prova di bambino e di manomissione.

Agovadin 2,5 mg compresse/5 mg compresse:  
Confezioni contenenti 50, 100 o 500 compresse.

Agovadin 10 mg compresse:  
Confezioni contenenti 50 o 500 compresse.

Agovadin 20 mg compresse/30 mg compresse:  
Confezioni contenenti 100 o 250 compresse.

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**

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

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

049742012 - 2,5 mg compresse, 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742024 - 2,5 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742036 - 2,5 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742048 - 2,5 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742051 - 2,5 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742063 - 2,5 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742075 - 2,5 mg compresse, 50 compresse in contenitore HDPE  
049742087 - 2,5 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049742099 - 2,5 mg compresse, 500 compresse in contenitore HDPE  
049742101 - 5 mg compresse, 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742113 - 5 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742125 - 5 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742137 - 5 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742149 - 5 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742152 - 5 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742164 - 5 mg compresse, 50 compresse in contenitore HDPE  
049742176 - 5 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049742188 - 5 mg compresse, 500 compresse in contenitore HDPE  
049742190 - 10 mg compresse, 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742202 - 10 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742214 - 10 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742226 - 10 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742238 - 10 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742240 - 10 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742253 - 10 mg compresse, 50 compresse in contenitore HDPE  
049742265 - 10 mg compresse, 500 compresse in contenitore HDPE  
049742277 - 20 mg compresse, 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742289 - 20 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742291 - 20 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742303 - 20 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL

049742315 - 20 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742327 - 20 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742339 - 20 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049742341 - 20 mg compresse, 250 compresse in contenitore HDPE  
049742354 - 30 mg compresse, 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742366 - 30 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742378 - 30 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742380 - 30 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742392 - 30 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742404 - 30 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
049742416 - 30 mg compresse, 100 compresse in contenitore HDPE  
049742428 - 30 mg compresse, 250 compresse in contenitore HDPE

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Maggio 2022

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

06/2023