

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levopidon 2,5 mg tabletti
Levopidon 5 mg tabletti
Levopidon 10 mg tabletti
Levopidon 20 mg tabletti
Levopidon 30 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levopidon 2,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 53,862 mg laktoosia (monohydraattina) ja 6,075 mg sakkaroosia.

Levopidon 5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 107,726 mg laktoosia (monohydraattina) ja 12,150 mg sakkaroosia.

Levopidon 10 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 10 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 107,726 mg laktoosia (monohydraattina) ja 12,150 mg sakkaroosia.

Levopidon 20 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 20 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 215,451 mg laktoosia (monohydraattina) ja 24,300 mg sakkaroosia.

Levopidon 30 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 30 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 323,177 mg laktoosia (monohydraattina) ja 36,450 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

2,5 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, toiselta puolelta kupera tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”L2” ja toisella puolella jakouurre. Tabletin läpimitta on $7,1 \pm 0,2$ mm ja paksuus $2,8 \pm 0,5$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

5, mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, toiselta puolelta kupera tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”L5” ja toisella puolella jakouurre. Tabletin läpimitta on $9,2 \pm 0,2$ mm ja paksuus $3,9 \pm 0,5$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

10 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”L10” ja toisella puolella jakouurre. Tabletin pituus on $13,5 \pm 0,2$ mm, leveys $5,5 \pm 0,2$ mm ja paksuus $3,6 \pm 0,5$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

20 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, toiselta puolelta kupera tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”L20” ja toisella puolella ristikkäisjakouurre. Tabletin läpimitta on $12,1 \pm 0,2$ mm ja paksuus $4,8 \pm 0,6$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen ja neljään yhtä suureen annokseen.

30 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”L30” ja toisella puolella jakouurre. Tabletin pituus on $17,5 \pm 0,2$ mm, leveys $9,0 \pm 0,2$ mm ja paksuus $6,2 \pm 0,8$ mm. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levopidon on tarkoitettu opioidiriippuvaisten aikuisten (≥ 18 -vuotiaiden) ylläpitohoitoon asianmukaisen lääketieteellisen ja psykososiaalisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Levometadonihoidon aloittaa mieluiten erikoislääkäri osana viranomaisten hyväksymää opioidiriippuvaisille aikuisille tarkoitettua korvaushoito-ohjelmaa, johon kuuluu lääkehoito, psykososiaalinen hoito ja sosiaalinen kuntoutus.

Levometadoni on noin kaksi kertaa vahvempaa kuin raseeminen metadoni, ja ne voidaan yleensä turvallisesti korvata toisillaan suhteessa 2:1. On viitteitä siitä, että levometadonia vapautuu runsaammin raseemista metadonia käytettäessä, mikä saattaa muuttaa tätä suhdetta. Tämä on otettava huomioon annostuksessa.

Annostus

Annos määräytyy vieroitusoireiden ilmenemisen perusteella, ja se säädetään kullekin potilaalle yksilöllisesti ja subjektiivisten tunteiden mukaan. Ylläpitoannoksena käytetään tavallisesti pienintä annosta, joka riittää vieroitusoireiden hallintaan.

Aloitusannos on tavallisesti 5–15 mg. Aloitusannos potilaille, joilla on korkea opioiditoleranssi, on 12,5–20 mg. Annosta suurennetaan kolmen viikon aikana aina 5 mg kerrallaan, yleensä 35 tai 40 mg:aan asti. Neljän viikon suositellun vakauttamisjakson jälkeen annosta muutetaan, kunnes potilaalla ei enää ole tarvetta päihtymystilan saavuttamiseen eikä kliinisiä merkkejä psykomotorisista vaikutuksista tai vieroitusoireista.

Tavanomainen levometadoniannos on 30–60 mg päivässä, mutta jotkut henkilöt voivat tarvita suurempia annoksia. Yli 50–60 mg:n levometadonihydrokloridiannosta saa käyttää vain poikkeustapauksissa, joissa sen tarpeellisuus on osoitettu, ja kun muiden päihdyttävien aineiden samanaikainen käyttö on ensin suljettu pois luotettavalla tavalla. Levometadoni otetaan tavallisesti kerran vuorokaudessa.

Jos potilasta on hoidettu yhdistetyllä agonisti-antagonistilla (esim. buprenorfiinilla), sen annosta pienennetään vähitellen, kun levometadonihoito aloitetaan. Jos levometadonihoito keskeytetään ja siirtymistä kielen alle annettavaan buprenorfiiniin (etenkin yhdistelmänä naloksonin kanssa) suunnitellaan, levometadoniannosta pienennetään aluksi 15 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

Levometadonin vuorokausiannosta voi olla tarpeen suurentaa muiden lääkevalmisteiden aiheuttamien yhteisvaikutusten ja/tai entsyymi-induktion vuoksi (ks. kohta 4.5). Tästä syystä myös vakiintunutta annosta käyttäviä potilaita on seurattava vieroitusoireiden varalta ja annosta on tarvittaessa säädettävä edelleen.

Katso lisätietoja metadonihoidoa koskevista kansallisista ohjeista.

Hoidon keskeyttäminen

Hoito pitää keskeyttää, jos sen teho ei ole riittävä tai jos potilas ei siedä hoitoa. Vaikutusta on arvioitava kansallisten ohjeiden mukaisesti.

Hoitoa lopetettaessa annosta pienennetään asteittain. Aluksi annosta voi pienentää suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa (20 mg:n vuorokausiannoksesta alaspäin) sitä on pienennettävä hitaasti.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta suositellaan pienentämään.

Maksan vajaatoiminta

Krooninen viruksen aiheuttama hepatiitti on yleinen huumeiden käyttäjillä. Varovaisuutta pitää noudattaa, jos Levopidon -valmistetta täytyy käyttää potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia viivästyy ja ensikierron vaikutus vähenee. Tämä saattaa johtaa levometadonipitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Levopidon -valmistetta tulee antaa suositeltua pienemmällä annoksella ja potilaan kliinistä vastetta käytettävä ohjeena myöhemmässä annostuksessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta pitää noudattaa, jos levometadonia käytetään potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Annosväliä pitää lyhentää vastaavasti.

Pediatriset potilaat

Levometadonin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Muut sairaudet

Potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema, virtsaputken ahtauma, astma tai pienentynyt keuhkotilavuus on annettava pienempi aloitusannos.

Antotapa

Tämä valmiste on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi.

Tabletit voi ottaa kokonaisina tai ne on helppo liuottaa veteen, appelsiini- tai omenamehuun. Liuokset on tarkoitettu otettavaksi välittömästi (esim. apteekin toimittamassa vieroitushoidossa). Puolikkaat tai neljäsosatabletit, jotka on otettu alkuperäispakkauksesta, tulee säilyttää suojattuna valolta ja lasten ulottumattomissa. Näiden puolikkaiden tai neljäsosatablettien annostus tulee kirjata sinne, missä niitä säilytetään.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Lapset ja alle 18 vuoden ikäiset nuoret
- Samanaikainen anto MAO:n estäjien kanssa tai antaminen kahden viikon kuluessa MAO:n estäjähoidon päättymisestä.
- Levometadonihoidon aikana ei saa antaa huumeantagonisteja tai muita agonisteja/antagonisteja (esim. pentatsosiinia ja buprenorfiinia) muutoin kuin yliannostuksen hoitoon.
- Hengityslama.
- Hengitysteitä ahtauttava sairaus.
- Riippuvuus ei-opioidisista aineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levometaanonia käytettäessä on tärkeää ottaa huomioon, että levometadoni on noin kaksi kertaa voimakkaampaa kuin raseeminen metadoni (ks. myös kohta 4.2). Potilaille on kerrottava yliannostuksen riskistä.

Levometaanonihoidon aikana ja erityisesti suuria annoksia käytettäessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Levometadonia pitää antaa varoen potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, esim.

- jos heillä on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä
- jos heillä on pitkälle edennyt sydänsairaus
- jos heitä hoidetaan samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä
- jos heitä hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymin estäjillä
- jos heillä on elektrolyyttipikkeavuuksia (hypokalemia, hypomagnesemia).

EKG-seurantaa pitää harkita potilaille, etenkin iäkkäille naisille, joilla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä.

Levometaanonin käyttöön liittyvät varotoimet ovat samat kuin muita opioideja käytettäessä.

Akuutit astmakohtaukset, krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai keuhkosydänsairaus, vähentynyt hengitysreservi, hypoksia ja hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita. Jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden (esim. opioidien, alkoholin, barbituraattien ja muiden voimakkaiden sedatiivisten ja psykoaktiivisten lääkkeiden), samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Levometaanonin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Levopidon -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus):

Muiden opioidien tavoin levometadonin toistuva anto voi johtaa toleranssin ja fyysisen ja/tai psyykkiseen riippuvuuteen kehittymiseen.

Levopidon -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostuksen ja/tai kuoleman.

Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussaan (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihdeiden käyttöhäiriöitä (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Potilaita on seurattava päihdehävähäytymisen (esim. ennen aikaisen reseptin uusimispyyntöjen) havaitsemiseksi. Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psyykenlääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön oireita ja löydöksiä, on harkittava addiktioihin erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Unenaikaiset hengityshäiriöt:

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

Huumeantagonistien tai agonisti/antagonisti-yhdistelmien samanaikaista käyttöä pitää välttää (paitsi hoidettaessa yliannostusta), sillä se saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Kun annoksen suurentaminen aloitetaan, potilasta on tarkkailtava lääkkeen annon jälkeen mahdollisten poikkeavien reaktioiden ja haittavaikutusten havaitsemiseksi. Lääkkeen pitoisuudet seerumissa tulevat olemaan koholla jopa kahden tunnin ajan, ja on tärkeää, että mahdolliset yliannostusreaktiot tai muut vaaralliset/vaikkeat reaktiot voidaan kirjata.

Levometadonia on käytettävä varoen maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa. Levometadonin metabolia saattaa hidastua maksan vajaatoiminnassa, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Hoito aloitetaan pienemmällä annoksella potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema (hengityslaman ja pitkittyneen keskushermostolaman riski voi suurentua), munuaisten vajaatoiminta (suurentunut kouristusten riski), maksan vajaatoiminta (opioidit metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (metadoni voi heikentää hengitystoimintaa ja lisätä hengitysteiden vastusta), virtsaputken ahtauma tai eturauhasen liikakasvu (metadoni voi aiheuttaa virtsaretentiota) (ks. kohta 4.2).

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava tapauksissa, joissa potilaalla mahdollisesti on kallovarma tai tilanteissa, joissa kallonsisäinen paine on koholla. Levometadonia ei saa käyttää potilaille, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduskellinen suolistosairaus.

Sukupuolihormonien väheneminen ja kohonnut prolaktiini
Pitkäaikaiseen opioidikipuläläkkeiden käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien määrän vähenemistä ja prolaktiinin määrän lisääntymistä. Oireita ovat muun muassa libidon heikentyminen, impotenssi ja amenorrea.

Hypoglykemia

Metadonin (raseeminen levometadonin ja dekstrometadonin seos) yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä on havaittu hypoglykemiaa. Verensokerin säännöllistä seuranta suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidikipuläläkkeet voivat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seuranta ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

Potilaille, joilla on munuais- tai sappikiviä, saattaa olla tarpeen antaa atropiinia tai muuta spasmolyttistä lääkeainetta ennaltaehkäisevästi.

lääkällä sekä sydän- ja verisuonisairauksista kärsivillä potilailla on suurentunut hypotension ja synkopen riski.

Pediatriset potilaat

Lapset ovat herkempiä kuin aikuiset, joten jo hyvin pienet annokset voivat aiheuttaa myrkytyksen. Jos levometadonia viedään kotiin, sitä on säilytettävä turvallisessa paikassa poissa lasten ulottuvilta, jotta he eivät ota sitä vahingossa.

Levopidon sisältää sakkaroosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosiglukosidaasi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Levopidon sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useimmat yhteisvaikutustutkimukset on tehty metadonilla ja niiden tuloksia voidaan soveltaa myös levometadoniin.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

P-glykoproteiinin estäjät

Levometadoni on p-glykoproteiinin substraatti. Kaikki p-glykoproteiinia estävät lääkeaineet (esim. kinidiini, verapamiili, siklosporiini) voivat siksi suurentaa levometadonin pitoisuutta seerumissa. Levometadonin farmakodynaaminen vaikutus voi myös tehostua voimistuneen veri-aivoesteen läpäisyn vuoksi.

CYP3A4-entsyymin induktorit

Levometadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin induktio lisää levometadonin poistumista elimistöstä ja pienentää sen pitoisuutta plasmassa. Tämän entsyymin induktorit (barbituraatit, karbamatsopiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni, *Hypericum perforatum* (mäkikuisma)) voivat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi, kun levometadonihoidoa (15–50 mg/vrk) saaville potilaille annettiin efavirentsiä 600 mg vuorokaudessa kolmen viikon ajan, levometadonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa pieneni 48 % ja AUC 57 %.

Entsyymin-induktion seuraukset ovat selvempiä, jos induktori annetaan levometadonihoidon alettua. Vieroitusoireita on ilmoitettu tällaisten yhteisvaikutusten seurauksena, ja sen vuoksi levometadoniannosta voi olla tarpeen suurentaa. Jos hoito CYP3A4-induktorilla keskeytetään, levometadoniannosta pitää pienentää.

CYP3A4-entsyymin estäjät

Levometadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto vähentää levometadonin poistumista elimistöstä. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien (esim. kannabinoideit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetiidiini, nefatsodoni ja telitromysiini) anto saattaa suurentaa levometadonin pitoisuutta plasmassa. Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu suurentavan seerumipitoisuuksien ja levometadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 %. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään levometadoniylläpitohoitoa saaville potilaille, on oltava tietoisia yliannostuksen riskistä.

Fluoksetiini estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten levometadonipitoisuuksia.

Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet

Levometadoni on heikko emäs. Virtsan happamuutta lisäävät aineet (kuten ammoniumkloridi ja askorbiinihappo) saattavat lisätä levometadonin munuaispuhdistumaa. Levometadonihoidoa saavia potilaita kehoitetaan välttämään ammoniumkloridia sisältäviä valmisteita.

Samanaikainen HIV-infektion hoito

Jotkut proteaasinestäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, abakaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät pienentävän levometadonin pitoisuuksia seerumissa. Kun ritonaviiria on annettu monoterapiana, metadonin altistuksen (AUC) on todettu kaksinkertaistuvan. Levometadonia käytettäessä tsidovudiinin (eräs nukleosidianalogi) pitoisuudet plasmassa kohoavat sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä on havaittavissa selvemmin tsidovudiinin oraalisen käytön kuin laskimonsisäisen käytön jälkeen. Tämä havainto johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estosta ja täten tsidovudiinin eliminaation vähentymisestä. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti levometadonihoidon aikana tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien varalta. Tsidovudiinin annosta saattaa tämän johdosta olla tarpeen pienentää.

Levometadoni hidastaa stavudiinin ja didanosiinien imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mistä on seurauksena stavudiinin ja didanosiinien biologisen hyötyosuuden pieneneminen.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 600 mg abakaviirin antaminen kahdesti vuorokaudessa yhdessä levometadonin kanssa sai aikaan abakaviirin C_{max} -arvon alenemisen 35 %:lla ja pidensi sen saavuttamiseen kuluva-aikaa (t_{max}) yhdellä tunnilla, mutta AUC säilyi muuttumattomana. Näitä

vaikutuksia abakaviirin farmakokinetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Tässä tutkimuksessa abakaviiri lisäsi levometadonin keskimääräistä systeemistä puhdistumaa 22 %:lla. Sen vuoksi mahdollista lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktiota ei voida sulkea pois. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti metadonia ja abakaviiria on seurattava mahdollisten vieroitusoireiden varalta, jotka viittaaisivat aliannostukseen, koska joissakin tapauksissa levometadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.

CYP2D6-substraatit

CYP2D6-substraatin desipramiinin pitoisuudet seerumissa saattavat kaksinkertaistua levometadonin vaikutuksesta. CYP2D6:n esto saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen tämän entsyymin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Näitä valmisteita ovat muun muassa trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiinityypiset neuroleptit (esim. perfenatsiini ja tioridatsiini), risperidoni, atomoksetiini, tietyt tyypin 1C rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) ja metoprololi.

Tamoksifeeni on aihiolääke, joka tarvitsee CYP2D6:ta metaboloituaan aktiiviseen muotoon. Tamoksifeenin aktiivinen metaboliitti, endoksifeeni, muodostuu CYP2D6:n välityksellä ja myötävaikuttaa merkittävästi tamoksifeenin tehoon. CYP2D6:n esto levometadonilla saattaa johtaa endoksifeenin pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Opioidiantagonistit

Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät metadonin vaikutusta ja aiheuttavat vieroitusoireita. Vieroitusoireita saattaa syntyä myös buprenorfiinin vaikutuksesta.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet

Opioidien ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää hengityslaman, hypotension, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan additiivisen vaikutuksen takia. Tämän vuoksi jommankumman tai molempien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Annostusta ja samanaikaisen käytön kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Levometadonihoidossa hitaasti eliminoituvalle levometadonille kehittyy vähitellen toleranssi ja hengityslaman oireita saattaa esiintyä 1–2 viikkoa jokaisen annoslisäyksen jälkeen. Annosmuutokset on siksi tehtävä varoen ja annosta suurennettava asteittain potilasta huolellisesti tarkkaillen.

Peristaltiikan estyminen

Levometadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkevalmisteiden (loperamidi ja difenoksyylaatti) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikeaa ummetusta ja lisätä keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Opioidikipulääkkeiden ja antikolinergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan ummetukseen tai suolilamaan, erityisesti pitkäaikaiskäytössä.

QT-ajan pidentyminen

Levometadonia ei saa käyttää samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Näitä ovat mm. rytmihäiriölääkkeet (sotaloli, amiodaroni, flekainidi), psykoosilääkkeet (tioridatsiini, haloperidoli, sertindoli, fentiatsiinit, tsiprasidoni ja risperidoni), masennuslääkkeet (paroksetiini, fluoksetiini, sitalopraami, essitalopraami, sertraliini) ja antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini).

Serotonergiset lääkkeet

Serotonergistä oireyhtymää voi ilmetä, jos metadonia (levometadonin ja dekstrometadonin raseemista seosta) käytetään samanaikaisesti petidiinin, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien tai serotoniinitasoon vaikuttavien lääkeaineiden, kuten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA), kanssa. Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaumus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai ruoansulatuskanavan oireet.

MAO:n estäjät

MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa keskushermostolaman voimistumiseen, vaikeaan hypotoniaan ja/tai hengityspysähdykseen. Levometadonia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO:n estäjähoidon päättymisestä (ks. kohta 4.3).

Opioidit, kuten levometadoni, hidastavat mahan tyhjentymistä ja vääristävät näin koetuloksia.

Teknetium[^{99m}Tc]-disofeniinin kulkeutumien ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipuläkkeet voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja suurentaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät visualisaatiota ja muistuttavat siten sapsenjohtimen tukkeumaa. Tämä saattaa vaikuttaa näiden entsyymien diagnostiseen määrittämiseen jopa 24 tunnin ajan lääkkeen antamisen jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen paine saattaa nousta, mikä johtuu hengityslaman indusoimasta hiilidioksidin retentiosta.

Levometadonin samanaikainen käyttö metamitsolin kanssa, joka on metaboloivien entsyymien – mukaan lukien CYP2B6:n ja CYP3A4:n – indusoija, saattaa pienentää levometadonin pitoisuutta plasmassa ja mahdollisesti heikentää sen kliinistä tehoa.

Metamitsolin ja levometadonin samanaikaisessa käytössä on näin ollen noudatettava varovaisuutta, ja kliinistä vastetta ja/tai lääkainepitoisuuksia on seurattava asianmukaisesti.

Gabapentinoidit

Opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Kannabidioli

Kannabidiolin samanaikainen anto voi suurentaa plasman metadonipitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levometadonin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoja, eivätkä ne viittaa synynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemiseen. Vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita/hengityslamaa, jos äiti on saanut pitkäaikaista levometadonihoidoa raskauden aikana. Äidin levometadoniantistuksen mahdollista vaikutusta lapsen QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois, ja 12-kytkentäinen EKG-tutkimus on tehtävä, jos vastasyntyneellä on bradykardia, takykardia tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaan vieroittamista ei yleensä suositella, etenkin 20. raskausviikon jälkeen. Vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi levometadoniannosta on pienennettävä juuri ennen synnytystä ja synnytyksen aikana, jos mahdollista.

Imetys

Levometadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Levometadonin kohdalla imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla levometadonihoidona vakaa ylläpitoannos ja käyttääkö potilas huumeita. Jos imetystä harkitaan, levometadoniannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Lääkkeen määrääjän on kehoitettava imettävää äitiä tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta, ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvän levometadonin määrä ei riitä täysin estämään vieroitusoireita rintaruokituilla vauvoilla, se saattaa lieventää vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän vaikeusastetta. Jos imetys on lopetettava, se on tehtävä vähitellen, koska äkillinen lopettaminen saattaa lisätä lapsen vieroitusoireita.

Hedelmällisyys

Levometadonin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levometadoni vaikuttaa potilaan psykomotorisiin toimintoihin niin kauan, kunnes potilaan tila on vakautettu sopivalle tasolle. Potilaan ei sen vuoksi pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita, ennen kuin vakaa tila on saavutettu ja huumeiden väärinkäyttöön liittyviä oireita ei ole esiintynyt kuuteen

kuukauteen. Ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn palautuminen on paljolti yksilöllistä, ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Katso lisätietoja levometadonihoidoa koskevista kansallisista ohjeista.

4.8 Haittavaikutukset

Levometadonihoidon haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samoja kuin muita opioideja käytettäessä. Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy keskimäärin 20 prosentilla levometadonihoidoa saavista avohoitopotilaista, joilla lääkehoidon hallinta on usein riittämätöntä.

Levometadonin vakavin haittavaikutus on hengityslama, joka voi ilmaantua vakauttamisvaiheen aikana. Hengityspysähdyksiä, sokkeja ja sydämenpysähdyksiä on myös ilmennyt.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Palautuvaa trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Nesteretentio
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
	Tuntematon	Hypokalemia, hypomagnesemia, hypoglykemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Euforia, hallusinaatiot
	Melko harvinainen	Dysphoria, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido
	Tuntematon	Riippuvuus
Hermosto	Yleinen	Sedaatio
	Melko harvinainen	Päänsärky, pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen, mioosi
Sydän	Harvinainen	Bradykardiaa, sydämentykytystä, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakyardiaa (<i>torsade de pointes</i>) on raportoitu levometadonihoidon aikana, etenkin käytettäessä suuria annoksia.
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kasvojen punoitus, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Keuhkoedeema, hengityslama
	Tuntematon	Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
	Yleinen	Ummetus

	Melko harvinainen	Suun kuivuus, glossiitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Sappiteiden toimintahäiriö
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen Melko harvinainen	Ohimenevä ihottuma, hikoilu Kutina, nokkosihottuma, muut ihottumat sekä hyvin harvoissa tapauksissa verta vuotava nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaumpi ja antidiureettinen vaikutus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Potenssin heikkeneminen ja amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Melko harvinainen	Väsytys Alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

Levometadonin pitkäaikaiskäytössä, kuten levometadonin ylläpitohoito-ohje lmassa, haittavaikutukset häviävät asteittain useiden viikkojen kuluessa. Ummetus ja hikoilu jatkuvat kuitenkin usein pitkään. Katsaustutkimusten mukaan levometadonilla on ylläpitoheidossa erittäin harvoja haittavaikutuksia ja sen on osoitettu olevan ei-sedatiivinen.

Levometadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa samanlaiseen riippuvuuteen kuin morfiinin käyttö. Haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin morfiinin tai diamorfiinin (heroiinin) aiheuttamat, mutta lievempiä ja pitkäkestoisempia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etenkin potilailla, joilla ei ole opioiditoleranssia (erityisesti lapsilla), voi ilmetä vaarallisia myrkytystiloja korvaushoidossa käytettyjä annoksia pienemmillä annoksilla: alle 5 vuoden ikäisillä lapsilla myrkytys voi syntyä jo noin 0,5 mg:n levometadoniannoksella, vanhemmilla lapsilla noin 1,5 mg:n annoksella ja aikuisilla, joilla ei ole opioiditoleranssia, noin 10 mg:n annoksella.

Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilaalla ilmenee merkkejä ja oireita levometadonin liiallisesta vaikutuksesta, joita ovat tyypillisesti kiihtymys, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus ja mahdollisesti huimaus seistessä.

Yliannostuksille on lisäksi ominaista hengityslama (Cheyne-Stokesin hengitys, syanoosi), liiallinen uneliaisuus ja tajunnantason aleneminen tai jopa kooma, mioosi, luustolihasien rentoutuminen, ihon kylmyys ja nihkeys sekä toisinaan sydämen harvavyöntisyys ja hypotensio. Vaikeasta myrkytyksestä

voi olla seurauksena hengityspysähdys, verenkierron vajaatoiminta, sydämenpysähdys ja kuolema. Hypoglykemiaa on raportoitu.

Välittömät ensihoito- tai tehohoitotoimenpiteet ovat välttämättömiä (esim. intubaatio ja ventilaatio). Myrkytysoireiden hoitoon voidaan käyttää erityisiä opioidiantagonisteja (esim. naloksonia). Eri opioidiantagonistien annokset vaihtelevat. Erityisesti on tärkeää ottaa huomioon, että levometadonin hengitystä lamaava vaikutus voi kestää pitkään (jopa 75 tuntia), kun taas opioidiantagonistien vaikutus on huomattavasti lyhytkestoisempi (1–3 tuntia). Uusintainjektiot voivat siksi olla tarpeen, kun antagonistinen vaikutus heikkenee. Ruumiinlämmön menetystä estävät toimenpiteet ja verivolyymin korvaaminen voivat olla tarpeen.

Suun kautta otetun levometadonin aiheuttamassa myrkytyksessä voidaan suorittaa mahahuuhtelu, mutta vasta antagonistin annon jälkeen. Hengitysteiden suojaaminen intubaatiolla on erityisen tärkeää sekä mahahuuhtelun yhteydessä että ennen antagonistin antoa (voi aiheuttaa oksentelua). Myrkytysoireiden hoitoon ei saa käyttää alkoholia, barbituraatteja, bemegridiä, fentiatsiinia eikä skopolamiinia. Antagonistia ei saa antaa, jos ei ole kliinisiä merkkejä hengitysvajauksesta tai tajunnanmenetyksen vaaraa. Antagonistin anto potilaille, jotka ovat fyysisesti riippuvaisia huumausaineista, aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita. Antagonistien käyttöä tällaisille potilaille pitää välttää mahdollisuuksien mukaan ja niitä tulee käyttää vain, kun kyseessä on vaikea hengityslama. Antagonistin annossa on noudatettava suurta varovaisuutta.

Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoencefalopatiaa.

Levometadoni ei ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BC05.

Levometadonihydrokloridi on synteettinen opioidi, emäksinen difenyyylimetaanijohdannainen, joka on rakenteeltaan samankaltainen kuin morfiini.

Levometadoni on metadonin R(-)-enantiomeeri. S(+)-enantiomeerin analgeettinen teho on vain 1/50 R(-)-enantiomeerin tehosta. Levometadonin kliiniset vaikutukset opiaatti-/opioidiriippuvuuden hoidossa perustuvat kahteen mekanismiin: Yhtäältä, synteettisenä opioidiantagonistina levometadoni vaikuttaa morfiinin tavoin, hilliten vieroitusoireita opiaatti-/opioidiriippuvaisissa potilaissa. Toisaalta suun kautta otettavan levometadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa toleranssiin, joka estää parenteraalisesti annettujen, subjektiivisesti euforisoiviksi koettujen opiaattien vaikutusta.

Korvaushoidon vaikutus alkaa 1–2 tuntia suun kautta otetun annoksen jälkeen ja kerta-annoksen vaikutus kestää 6–8 tuntia. Toistuvassa annossa vaikutuksen kesto pitenee farmakokineettisen tasapainon ansiosta jopa 22–48 tuntiin, jolloin anto kerran vuorokaudessa riittää.

Koska levometadoni on opioidiantagonisti, se aiheuttaa pitkään jatkuvan hengityslaman, joka saavuttaa huippunsa 4 tunnin kuluttua ja saattaa kestää jopa 75 tuntia. Opioidien tyypillisten vaikutusten, kuten sedaation, euforian ja mioosin, lisäksi levometadonilla on muita farmakologisia vaikutuksia, kuten sydämen harvalyöntisyys, verenpaineen nousu, keuhkoputkien supistuminen ja virtsanerityksen väheneminen. Levometadonin pitkäaikainen käyttö aiheuttaa samanlaista riippuvuutta kuin heroini ja morfiini.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu levometadoni imeytyy nopeasti. Suun kautta otetun levometadonin absoluuttinen hyötyosuus on keskimäärin 82 %.

Kun levometadonia otetaan suun kautta 30 mg/vrk, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 4–5 vuorokaudessa.

Jakautuminen

Levometadonin jakautumistilavuus on suhteellisen suuri, 3–4 l/kg. Koska levometadoni on vahvasti lipofiilinen aine, sitä kertyy huomattavia määriä perifeerisiin kudoksiin, rasvakudokseen, lihaksiin ja ihoon. Noin 85 % sitoutuu seerumin proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-glykoproteiiniin ja albumiiniin.

Biotransformaatio

Metadonilla on tähän mennessä tunnistettu 32 metaboliittia. Kahden farmakologisesti aktiivisen metaboliitin osuus annetusta annoksesta on vain 2 %. Metadoni ja sen metaboliitit kertyvät pääasiassa keuhkoihin, maksaan, munuaisiin, pernaan ja lihaksiin.

Eliminaatio

Metadonin ja sen metaboliittien eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten ja sapen kautta. Munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio on vahvasti riippuvaista pH-arvosta ja on pääasiallisin eliminaatioreitti suurilla annoksilla käytettäessä. Noin 60 % 160 mg ylittävistä annoksista erittyy muuttumattomana metadonina. Erittyneestä kokonaismäärästä 10–45 % erittyy sappeen.

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa vaihtelee huomattavasti eri yksilöiden välillä (14–55 tuntia) ja lyhenee pitkäaikaisessa hoidossa entsyymien autoinduktion vuoksi. Puoliintumisaika pitenee iäkkäillä potilailla ja kroonisesta maksasairaudesta kärsivillä potilailla metadonin pientyneen puhdistuman/eliminaation johdosta.

Levometadoni ei ole dialysoitavissa. Anurian yhteydessä ei kuitenkaan ole kumulaatoriskiä, koska levometadoni tuolloin eliminoituu vain ulosteiden kautta.

Erityiset potilasryhmät

Levometadoni erittyy ihmisen rintamaitoon ja läpäisee istukan. Sen pitoisuus napanuoraveressä on pienempi kuin sen pitoisuus äidin plasmassa. Äidin plasmassa tai napanuoraveressä ja lapsivedessä tavattavien pitoisuuksien välillä ei ole korrelaatiota.

Lisääntyneen altistuksen vuoksi varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa pääasialliset kohde-elimet levometadonin melko pitkäaikaisen ja pitkäaikaisen annon jälkeen olivat hengityselimistö (hengityslama) ja maksa (lisääntynyt ALAT-aktiivisuus, maksasolujen hypertrofia, eosinofiiliset muutokset solulimassa).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Metadonin geenitoksisuutta selvittäneiden *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia, mikä viittaa vähäiseen klastogeenisuuteen. Riskiä kliinisessä käytössä ei voida toistaiseksi arvioida. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole saatu näyttöä karsinogeenisuudesta.

Lisääntymistoksisuus

Levometadonia ei ole tutkittu riittävästi. Suurina annoksina metadoni aiheutti murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä synnynnäisiä epämuodostumia, joista useimmin raportoituja olivat eksenkefalia ja keskushermostovauriot. Servikaalisen alueen selkärankahalkiota havaittiin joskus hiirillä. Hermostoputken sulkeutumishäiriöitä havaittiin kanan alkioilla. Metadoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin myös poikasluvun vähentymistä, ja poikasissa havaittiin lisääntynyttä kuolleisuutta, kasvun hidastumista, neurologisia käyttäytymismuutoksia sekä

aivojen painon pienenemistä. Hiirillä havaittiin varpaiden, rintalastan ja kallon luutumisen heikkenemistä samoin kuin sikiöiden määrän alenemista kussakin pentueessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Kokoonpuristuva sakkaroosi (96 % sakkaroosia, 4 % maltodekstriiniä)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tabletit on pakattu läpikuultamattomiin läpipainopakkauksiin, joissa on PVC-PVdC-pohjakalvo ja alumiininen päällyskalvo (folio). Pakkaukset sisältävät 20 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dne pharma As
Karihaugveien 22
1086 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2,5 mg: 36511
5 mg: 36512
10 mg: 36513
20 mg: 36514
30 mg: 36515

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.3.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levopidon 2,5 mg tabletter
Levopidon 5 mg tabletter
Levopidon 10 mg tabletter
Levopidon 20 mg tabletter
Levopidon 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levopidon 2,5 mg tabletter

1 tablett innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 53,862 mg laktos (som monohydrat) och 6,075 mg sackaros.

Levopidon 5 mg tabletter

1 tablett innehåller 5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 107,726 mg laktos (som monohydrat) och 12,150 mg sackaros.

Levopidon 10 mg tabletter

1 tablett innehåller 10 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 107,726 mg laktos (som monohydrat) och 12,150 mg sackaros.

Levopidon 20 mg tabletter

1 tablett innehåller 20 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 215,45 mg laktos (som monohydrat) och 24,300 mg sackaros.

Levopidon 30 mg tabletter

1 tablett innehåller 30 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 323,177 mg laktos (som monohydrat) och 36,450 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

2,5 mg

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med "L2" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diametern är $7,1 \pm 0,2$ mm och tjockleken $2,8 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

5 mg

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med "L5" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diametern är $9,2 \pm 0,2$ mm och tjockleken $3,9 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg

Vit till benvit, avlång, bikonvex tablett, präglad med "L10" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Längden är $13,5 \pm 0,2$ mm, bredden $5,5 \pm 0,2$ mm och tjockleken $3,6 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

20 mg

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med "L20" på ena sidan och med en krysskåra på andra sidan. Diametern är $12,1 \pm 0,2$ mm och tjockleken $4,8 \pm 0,6$ mm. Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

30 mg

Vit till benvit, oval, bikonvex tablett, präglad med "L30" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Längden är $17,5 \pm 0,2$ mm, bredden $9,0 \pm 0,2$ mm och tjockleken $6,2 \pm 0,8$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levopidon är avsett för vuxna ≥ 18 år som substitutionsbehandling vid opioidberoende i kombination med lämplig medicinsk, social och psykosocial vård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med levometadon bör helst initieras av en specialist som en del av ett integrerat behandlingsprogram för läkemedelsassisterad rehabilitering av opioidberoende vuxna patienter, vilket inkluderar medicinsk, social och psykologisk behandling, godkänt av relevant myndighet.

Levometadon är ungefär dubbelt så potent som metadonracemat och substanserna kan i allmänhet på ett säkert sätt ersättas av varandra i kvoten 2:1. Det finns tecken på en mer uttalad frisättning av levometadon vid administrering av metadonracemat, vilket kan påverka denna kvot. Detta måste beaktas vid dosering.

Dosering

Dosen baseras på uppkomst av abstinenssymtom och ska anpassas för varje patient enligt individuell situation och subjektiv upplevelse. Underhållsdosen ska i allmänhet vara den lägsta dos som krävs för att kontrollera abstinenssymtom.

Vanlig initialdos är 5-15 mg. För patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 12,5-20 mg. Dosen trappas upp i steg om 5 mg under en period på tre veckor, vanligtvis till 35 eller 40 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på fyra veckor anpassas dosen tills patienten inte har något berusningsberoende och inte uppvisar kliniska tecken på psykomotorisk påverkan eller abstinenssymtom.

Vanlig dos är 30-60 mg levometadon per dag, men vissa individer kan behöva högre doser. Doser högre än 50-60 mg levometadon får endast ges i undantagsfall där det är klart nödvändigt, och efter att samtidig användning av andra narkotiska substanser på ett tillförlitligt sätt har uteslutits. Levometadon administreras vanligtvis en gång dagligen.

Om patienten har behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t.ex. buprenorfin) ska dosen reduceras gradvis, när levometadonbehandlingen påbörjas. Om levometadonbehandlingen avbryts och ett byte till sublingual buprenorfinbehandling planeras (särskilt i kombination med naloxon), ska levometadondosen initialt reduceras till 15 mg/dag för att undvika utsättningsymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Dygnsdosen av levometadon kan behöva höjas till följd av interaktioner och/eller enzyminduktion orsakad av andra läkemedel (se avsnitt 4.5). Därför bör även patienter som står på stabil behandling övervakas med avseende på eventuella abstinenssymtom och dosen anpassas ytterligare vid behov.

För mer information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

Utsättning av behandling

Behandling ska sättas ut vid otillräcklig effekt eller om patienten inte tolererar den. Effekten ska utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Utsättning av behandling ska ske genom en gradvis dosminskning. Dosen kan sänkas relativt snabbt i början, men minskningen måste ske långsamt under den sista fasen (från 20 mg dagligen och nedåt).

Särskilda patientgrupper

Äldre

En lägre dos rekommenderas till äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Kronisk virushepatit är vanligt hos narkomaner. Försiktighet rekommenderas om Levopidon används hos patienter med nedsatt leverfunktion. Metabolismen fördröjs och första passage-effekten minskar hos patienter med levercirros. Detta kan medföra högre plasmanivåer av levometadon. Levopidon ska ges i en lägre dos än den rekommenderade och patientens kliniska svar ska användas som vägledning för efterföljande doseringar.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om levometadon används hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas i enlighet därmed.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för levometadon för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Övriga tillstånd

Patienter med hypotyreos, myxödem, urinrörsförträngning, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring ska ges en lägre initialdos.

Administreringssätt

Detta läkemedel är endast avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas hela eller lösas upp i vatten, apelsin- eller äppeljuice. Lösningen är avsedd att intas omedelbart (t.ex. om lösningen färdigställts av farmaceut). Halva eller fjärdedels tabletter som har tagits ut ur originalförpackningen ska förvaras skyddade från ljus och utom räckhåll för barn. Dosen av dessa halva eller fjärdedels tabletter ska journalföras där de förvaras.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Barn och ungdomar under 18 år.
- Samtidig behandling med MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.
- Narkotiska antagonist eller andra agonister/antagonister (t.ex. pentazocin och buprenorfin) får inte administreras under behandling med levometadon, med undantag för behandling av överdosering.
- Andningsdepression.
- Obstruktiv luftvägssjukdom.
- Patienter som är beroende av icke-opioida substanser.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid användning av levometadon är det viktigt att beakta att levometadon är ungefär dubbelt så potent som metadonracemat (se även avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om risken för överdosering.

Fall av förlängt QT-intervall och torsade de pointes har rapporterats under behandling med levometadon, särskilt vid höga doser. Levometadon ska administreras med försiktighet till patienter som löper risk att utveckla förlängt QT-intervall, t.ex. vid:

- QT-förlängning i anamnesen
- framskriden hjärtsjukdom
- samtidig behandling med läkemedel som eventuellt kan ge QT-förlängning
- samtidig behandling CYP3A4-hämmare
- elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi).

EKG-övervakning bör övervägas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, särskilt hos kvinnor.

Försiktighet vid användning av levometadon är som vid användning av opiater generellt.

Akut astmaanfall, kronisk obstruktiv lungsjukdom eller cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, eller hyperkapni är relativa kontraindikationer. Varje fall måste bedömas individuellt.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel (t.ex. opioider, alkohol, barbiturater och andra kraftigt sederande och psykoaktiva läkemedel):

Samtidig användning av levometadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Levopidon samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Opioidbruksyndrom (missbruk och beroende):

I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologisk beroende utvecklas vid upprepad administrering av levometadon.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av levometadon kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmisbruk, hos tobaksanvändare samt hos patienter med personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest eller personlighetsstörning).

Patienter ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Sömnrelaterade andningsstörningar:

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Hos patienter med central sömnspné bör en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Samtidig behandling med narkotiska antagonister eller kombinerade agonister/antagonister ska undvikas (med undantag för behandling av överdosering) då det kan framkalla abstinenssymtom hos fysiskt beroende patienter.

I början av upptitreringsperioden måste patienten övervakas efter varje administreringstillfälle för att upptäcka eventuella onormala reaktioner/biverkningar. Patienten kommer att ha förhöjda serumnivåer i upp till två timmar och det är viktigt att patienten övervakas med avseende på tecken på överdosering och andra farliga/allvarliga reaktioner.

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion måste levometadon användas med försiktighet. Metabolismen av levometadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion och dosen kan behöva anpassas (se avsnitt 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, myxödem (det kan öka risken för andningssvikt och förlängd CNS-depression), nedsatt njurfunktion (ökad risk för kramper), nedsatt leverfunktion (opioider metaboliseras i levern), astma eller nedsatt lungvolym (det kan ge hämmad andningsreflex och ökat luftvägsmotstånd), urinrörsförträngning eller prostataförstoring (det kan orsaka urinretention) (se avsnitt 4.2).

Stor försiktighet måste iakttas vid möjlig skallskada eller tillstånd som involverar förhöjt intrakraniellt tryck. Levometadon ska inte ges till patienter med tarmpseudoobstruktion, akut buk eller inflammatorisk tarmsjukdom.

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin: Långvarig användning av opioider kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Hypoglykemi: Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon). Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9).

Binjurebarksinsufficiens: Opioider kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Hos patienter med njur- eller gallstenar kan det vara nödvändigt att administrera atropin eller andra spasmolytika profylaktiskt.

Hos äldre patienter och patienter med kardiovaskulär sjukdom finns ökad risk för hypotoni och synkope.

Pediatrisk population

Barn är känsligare än vuxna, vilket gör att förgiftning kan inträffa vid mycket låga doser. För att undvika oavsiktligt intag av levometadon hos barn ska levometadon, i de fall där det tas i hemmet, förvaras på en säker plats utom räckhåll för barn.

Levopidon innehåller sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Levopidon innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De flesta interaktionsstudier har genomförts med metadon och gäller även för levometadon.

Farmakokinetiska interaktioner

P-glykoproteinhämmare

Levometadon är ett substrat för P-glykoprotein; alla läkemedelssubstanser som hämmar P-glykoprotein (t.ex. kinidin, verapamil, ciklosporin) kan därför öka serumkoncentrationen av

levometadon. Den farmakodynamiska effekten av levometadon kan också öka p.g.a. ökad passage över blod-hjärnbarriären.

CYP3A4-inducerare

Levometadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid induktion av CYP3A4 ökar clearance av levometadon och plasmanivån sjunker. Inducerare av detta enzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (Johannesört)) kan inducera hepatisk metabolism. Exempelvis, efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen, minskade medelvärdet av maximal koncentration i plasma och AUC med 48 % respektive 57 % hos patienter som behandlades med levometadon (15-50 mg per dag).

Följderna av enzyminduktion blir mer markanta om induceraren administreras efter det att behandling med levometadon redan påbörjats. Abstinenssymtom som en följd av sådana interaktioner har rapporterats och följaktligen kan det vara nödvändigt att öka dosen av levometadon. Om behandling med CYP3A4-inducerare avbryts bör dosen av levometadon reduceras.

CYP3A4-hämmare

Levometadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid hämning av CYP3A4 sjunker clearance för levometadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itakonazol, ketokonazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon och telitromycin) kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av levometadon. En 40-100 % ökning av kvoten mellan serumnivåerna och levometadondosen har visats vid samtidig behandling med fluvoxamin. Om dessa läkemedel förskrivs till patienter som står på underhållsbehandling med levometadon, bör man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationen av levometadon genom hämning av CYP2D6.

Läkemedel som påverkar urinens aciditet

Levometadon är en svag bas. Surgörare av urin (såsom ammoniumklorid och askorbinsyra) kan öka renalt clearance av levometadon. Patienter som behandlas med levometadon rekommenderas att undvika produkter innehållande ammoniumklorid.

Samtidig behandling av hiv-infektion

Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, abakavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/sakvinavir) verkar kunna sänka serumnivåerna av levometadon. När ritonavir administrerats ensamt har man observerat en fördubbling av AUC för levometadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar efter användning av levometadon vid både oral och intravenös administrering av zidovudin. Ökningen är mer markant vid oral än vid intravenös administrering av zidovudin. Dessa effekter orsakas sannolikt av hämning av glukuronidering av zidovudin och därmed minskad renal clearance av zidovudin. Under behandling med levometadon måste patienter övervakas noggrant med avseende på tecken på toxiska effekter av zidovudin, vilka kan göra att dosen zidovudin måste sänkas.

Levometadon fördröjer absorption och ökar första passage-metabolismen av stavudin och didanosin med åtföljande minskning av biotillgängligheten för stavudin och didanosin.

I en farmakokinetikstudie där levometadon gavs tillsammans med 600 mg abakavir två gånger dagligen, visades 35 % minskning av abakavir C_{max} samt en timmes fördröjning av t_{max} , medan AUC förblev oförändrat. De farmakokinetiska förändringarna som noterades för abakavir anses inte vara kliniskt relevanta. I denna studie ökade abakavir medelvärdet för systemisk clearance av levometadon med 22 %. Induktion av enzymer som bryter ner läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med levometadon och abakavir ska övervakas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom, vilka indikerar underdosering och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av levometadon.

CYP2D6-substrat

Levometadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämmning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via detta enzym. Dessa produkter omfattar bland annat tricykliska antidepressiva medel (t.ex. klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin), risperidon, atomoxetin, vissa typ 1c-antiarytmika (t.ex. propafenon och flekainid) samt metoprolol.

Tamoxifen är en prodrug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en aktiv metabolit, endoxifen, som bildas via CYP2D6 och som bidrar väsentligt till effekten av tamoxifen. Hämmning av CYP2D6 av levometadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister

Naloxon och naltrexon motverkar effekten av levometadon och orsakar abstinens. På liknande sätt kan även buprenorfin utlösa abstinenssymtom.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av opioider och läkemedel med en sederande effekt på centrala nervsystemet såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för andningsdepression, hypotoni, kraftig sedering, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten; därför kan det vara nödvändigt att reducera dosen av det ena eller båda läkemedlen. Dosnivåer och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Vid levometadonbehandling ger den långsamt eliminerade substansen levometadon upphov till en långsam toleransutveckling och varje dosökning kan efter 1-2 veckor ge upphov till symtom på andningsdepression. Dosanpassning måste därför ske med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

Propulsionsdämpande medel

Samtidig användning av levometadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxilat) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioider, i kombination med antikolinerga medel, kan orsaka svår förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsanvändning.

QT-förlängning

Levometadon ska inte användas i kombination med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner, ziprasidon och risperidon), antidepressiva medel (paroxetin, fluoxetin, citalopram, ecitalopram, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

Serotonerga läkemedel:

Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon) med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotonin syndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

MAO-hämmare

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämmning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Levometadon ska inte användas i kombination med MAO-hämmare eller administreras inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

Opioider som levometadon fördröjer ventrikeltömning och kan därmed göra testresultat ogiltiga. Passagen av teknetikum Tc 99m-disofenin till tunntarmen kan hindras och aktivitet hos plasmaamylas och plasmalipas öka, eftersom opioida analgetika kan orsaka sammandragning av Oddis sfinkter och ökat gallvägstryck. Dessa effekter medför fördröjd visualisering och liknar därmed gallgångsobstruktion. Det diagnostiska värdet av bestämningar av dessa enzymer kan vara försämrat

upp till 24 timmar efter intag av läkemedlet. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

Samtidig administrering av levometadon med metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer, inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationen av levometadon med potentiell minskning av klinisk effekt.

Försiktighet bör därför iakttas när metamizol och levometadon administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

Gabapentinoider:

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdos, andningsdepression och dödsfall.

Cannabidiol

Samtidig administrering av cannabidiol kan resultera i ökad plasmakoncentration av metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade humandata från användning av levometadon under graviditet visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. Abstinenssymtom/andningsdepression kan uppstå hos nyfödda barn till mödrar som kroniskt behandlats med levometadon under graviditeten. En QT-förlängande effekt efter maternell levometadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings-EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Generellt bör inte patienten avgiftas, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan. Om möjligt ska levometadondosen reduceras strax före och under förlossningen p.g.a. risken för neonatal andningsdepression.

Amning

Levometadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölken.

Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av levometadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till huruvida kvinnan står på en stabil underhållsdos av levometadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör dosen levometadon vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för seder och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden levometadon som utsöndras i bröstmjölken inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Fertilitet

Det saknas data om eventuella effekter av levometadon på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levometadon påverkar den psykomotoriska förmågan till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten ska därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän stabilisering uppnåtts och patienten inte uppvisat några tecken på missbruk under de senaste sex månaderna. Hur snart en patient är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar avsevärt mellan individer och ska avgöras av läkaren. För mer information, se nationella riktlinjer för levometadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av metadonbehandling är i huvudsak desamma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som ses hos cirka 20 % av de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är tillfredsställande.

Den allvarligaste biverkningen av metadon är andningsdepression. Detta kan uppkomma under stabiliseringsfasen. Andningsstillestånd, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Förteckning över biverkningar i tabellform

Nedanstående biverkningar presenteras enligt frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition	Vanliga	Vätskeretention
	Mindre vanliga	Anorexi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	Vanliga	Eufori, hallucinationer
	Mindre vanliga	Dysfori, agitation, insomni, desorientering, reducerad libido
	Ingen känd frekvens	Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sedering
	Mindre vanliga	Huvudvärk, synkope
Ögon	Vanliga	Dimsyn, mios
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi, palpitationer, fall av förlängt QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid levometadonbehandling, särskilt med höga doser
Blodkärl	Mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Lungödem, andningssvikt
	Ingen känd frekvens	Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Muntorrhet, glossit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallvägsdyskinesi

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Övergående hudutslag, svettningar
	Mindre vanliga	Klåda, nässelutslag, andra hudutslag och mera sällan blödande nässelutslag
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention och antidiuretisk effekt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Reducerad potens och amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

Vid långvarigt bruk av levometadon, som vid substitutionsbehandling, avtar biverkningarna successivt och progressivt under en period på flera veckor. Dock kvarstår ofta förstoppning och svettning. Översiktsstudier har visat att substitutionsbehandling med levometadon har extremt få biverkningar. Behandlingen har också visats vara icke-sedativ.

Långvarigt bruk av levometadon kan leda till beroende av morfintyp. Abstinenssymtomen liknar de som ses med morfin och diacetylmorfin (heroin), men är mindre intensiva och mer långvariga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034
 FIMEA

4.9 Överdoser

Speciellt hos icke opioidtoleranta personer (särskilt barn) kan farlig förgiftning uppstå även vid doser som är lägre än vad som används vid substitutionsbehandling. Hos barn upp till 5 år kan förgiftning uppstå redan vid doser om cirka 0,5 mg levometadon, hos äldre barn från cirka 1,5 mg och hos icke opioidtoleranta vuxna från cirka 10 mg.

Dosminskning rekommenderas om patienten uppvisar tecken och symtom på alltför kraftig effekt av levometadon vilket kännetecknas av t.ex. lättretlighet, försämrad koncentrationsförmåga, sömnhet och eventuellt yrsel i stående ställning. Hypoglykemi har rapporterats.

Överdoser karakteriseras dessutom av andningsdepression (Cheyne-Stokes andning, cyanos), kraftig trötthet som kan utvecklas till sänkt medvetande eller till och med koma, mios, slapp muskulatur, kall och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Vid svåra fall av överdosering kan andningsstillestånd, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd och död inträffa.

Snabb insättning av akutmedicinska åtgärder eller intensivvård är obligatoriskt (t.ex. intubation och ventilation). Specifika opioidantagonister (t.ex. naloxon) kan användas för behandling av förgiftningssymtom. Dosen för den enskilda opioidantagonisten varierar. Det är särskilt viktigt att beakta att levometadon kan ha en långvarig hämmande effekt på andningen (upp till 75 timmar),

medan opioidantagonister verkar under en mycket kortare tid (1-3 timmar). Efter att de antagonistiska effekterna börjat avta kan ytterligare injektioner därför vara nödvändiga. Åtgärder för att förhindra temperatursänkning och ersätta kärivolym kan krävas.

Vid oral levometadonförgiftning får magsköljning endast utföras efter administrering av en antagonist. Skydd av andningsvägarna genom intubation är särskilt viktigt både vid magsköljning och före administrering av antagonister (kräkningar kan förekomma). Alkohol, barbiturater, bemegrid, fenotiazin och skopolamin får inte användas för behandling av förgiftning. En antagonist bör inte ges om det inte finns några kliniska tecken på andningssvikt eller risk för medvetslöshet. Administrering av en antagonist till patienter som är fysiskt beroende av narkotika kommer att ge akuta abstinenssymtom. Användning av antagonister till dessa patienter ska om möjligt undvikas och reserveras för fall av allvarlig andningsdepression. Administreringen bör då ske med stor försiktighet.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Levometadon är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07B C05.

Levometadonhydroklorid är en syntetisk opioid, ett basiskt difenylmetanderivat vars struktur är härledd från morfin.

Levometadon är R(-)-enantiomeren av metadon. S(+)-enantiomeren innehåller endast 1/50 av den analgetiska effekten av R(-)-enantiomeren. Den kliniska effekten av levometadon för behandling av opiat-/opioidberoende baserar sig på två mekanismer: Levometadon är en syntetisk opioidagonist och framkallar således morfinliknande effekter som dämpar abstinenssymtom hos opiat-/opioidberoende personer. Beroende på dos och duration av substitutionsbehandlingen kan dessutom långtidsanvändning av oralt levometadon leda till tolerans, som blockerar effekten av de parenteralt administrerade opiater som subjektivt upplevs som euforiserande.

Vid substitutionsbehandling uppnås effekt 1-2 timmar efter oral administrering och effekten varar 6-8 timmar efter en enkel dos. Efter upprepad dosering ökar effektdurationen till 22-48 timmar tack vare farmakokinetisk balans, vilket möjliggör administrering en gång per dag.

Levometadon är en opioidagonist och framkallar således långvarig andningsdepression som når sin topp efter 4 timmar och kan vara i uppgång till 75 timmar. Förutom de typiska opioideffekterna såsom sederande, eufori och mios har levometadon även andra farmakologiska effekter såsom bradykardi, ökning av blodtrycket, bronksammandragning och minskad urinutsöndring. Långvarig användning av levometadon leder till beroende som påminner om heroin- och morfinberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Levometadon absorberas snabbt efter oral administrering. Absolut biotillgänglighet efter oral administrering är i genomsnitt cirka 82 %.

Vid en oral dygnsdos om 30 mg uppnås steady state-koncentrationer av levometadon i plasma inom 4-5 dagar.

Distribution

Levometadon har en relativt stor distributionsvolym på 3-4 l/kg. Detta innebär att den starkt lipofila substansen ackumuleras i betydande utsträckning i perifera vävnader, i fett, muskler och hud. Cirka 85 % är bundet till serumproteiner, främst till surt alfaglykoprotein och albumin.

Metabolism

Hittills har 32 metaboliter av metadon identifierats. Två farmakologiskt aktiva metaboliter står för endast 2 % av den administrerade dosen. Metadon och dess metaboliter ackumuleras huvudsakligen i lungor, lever, njurar, mjälte och muskler.

Eliminering

Metadon och dess metaboliter elimineras via njurarna och i galla. Vid höga doser är eliminering via njurarna (vilket är starkt beroende av pH-värdet) den huvudsakliga elimineringsvägen; om dosen överstiger 160 mg utsöndras cirka 60 % som oförändrat metadon. 10-45 % av total utsöndrad mängd utsöndras i galla.

Halveringstiden i plasma är föremål för betydande individuell variation (mellan 14 och 55 timmar) och minskar vid långtidsbehandling på grund enzymatisk autoinduktion. Halveringstiden ökar hos äldre och hos patienter med kronisk leversjukdom på grund av minskad clearance/eliminering av metadon.

Levometadon är inte dialyserbart. I händelse av anuri finns det dock ingen risk för ackumulering, eftersom eliminering i sådana fall endast sker via avföring.

Särskilda patientgrupper

Levometadon utsöndras i bröstmjölk och passerar placenta. Koncentrationen i navelsträngsblodet är lägre än i moderns plasma. Det finns ingen korrelation mellan koncentrationen i moderns plasma/navelsträngsblod och koncentrationerna i fostervatten.

På grund av ökad exponering bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier var andningsvägarna (andningsdepression) och levern (ökad ALAT-aktivitet, hypertrofi i leverceller, eosinofiliska cytoplasmiska förändringar) de huvudsakliga målorganen efter subkronisk och kronisk administrering.

Mutagen och karcinogen potential

In vitro- och *in vivo*-studier för att undersöka gentoxiciteten av metadon har gett motstridiga resultat som tyder på en liten klastogen potential. För närvarande kan man inte dra några slutsatser vad gäller risk vid klinisk användning. Långtidsstudier på råtta och mus har inte påvisat någon karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet

Levometadon har inte studerats tillräckligt. Höga doser av metadon orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, där de flesta rapporter omfattade exencefali och defekter i centrala nervsystemet. Enstaka fall av neuralrördefekter (rachischisis) i cervikalregionen hos möss rapporterades. Utebliven tillslutning av neuralröret sågs hos kycklingembryo. Metadon var inte teratogent hos råtta och kanin. Hos råtta konstaterades även mindre kullstorlek samt ökad dödlighet, tillväxthämning, neurologiska beteendeffekter och minskad vikt av hjärnan hos avkomman. Hos mus sågs minskad benbildning i fingrarna, bröstbenet och skallbenet samt ett lägre antal foster per kull.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin

Majsstärkelse, pregelatiniserad
Laktosmonohydrat
Komprimerbar sackaros (96 % sackaros, 4 % maltodextrin)
Magnesiumsterat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i ogenomskinligt blister av PCV/PVdC (undersida), laminerat med aluminium (ovansida). Förpackningsstorlekar: 20 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dne pharma As
Karihaugveien 22
1086 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 36511
5 mg: 36512
10 mg: 36513
20 mg: 36514
30 mg: 36515

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.3.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.03.2024