

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levopidon 5 mg oraaliliuos  
Levopidon 10 mg oraaliliuos  
Levopidon 15 mg oraaliliuos  
Levopidon 20 mg oraaliliuos  
Levopidon 25 mg oraaliliuos  
Levopidon 30 mg oraaliliuos  
Levopidon 35 mg oraaliliuos  
Levopidon 40 mg oraaliliuos  
Levopidon 45 mg oraaliliuos  
Levopidon 50 mg oraaliliuos  
Levopidon 55 mg oraaliliuos  
Levopidon 60 mg oraaliliuos  
Levopidon 65 mg oraaliliuos  
Levopidon 70 mg oraaliliuos  
Levopidon 75 mg oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Levopidon 5 mg oraaliliuos

Yksi annos (10 ml) oraaliliuosta sisältää 5 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 0,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 1,8 g glyserolia (E 422), 10 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E 218)

### Levopidon 10 mg oraaliliuos

Yksi annos (20 ml) oraaliliuosta sisältää 10 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 0,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 3,60 g glyserolia (E 422), 20 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E 218)

### Levopidon 15 mg oraaliliuos

Yksi annos (15 ml) oraaliliuosta sisältää 15 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 1,0 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 2,70 g glyserolia (E 422), 15 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E 218)

### Levopidon 20 mg oraaliliuos

Yksi annos (20 ml) oraaliliuosta sisältää 20 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 1,0 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 3,60 g glyserolia (E 422), 20 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E 218)

### Levopidon 25 mg oraaliliuos

Yksi annos (25 ml) oraaliliuosta sisältää 25 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 1,0 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 4,50 g glyserolia (E 422), 25 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E 218)

### Levopidon 30 mg oraaliliuos

Yksi annos (30 ml) oraaliliuosta sisältää 30 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 1,0 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 5,40 g glyserolia (E 422), 30 mg

metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 35 mg oraaliliuos

Yksi annos (14 ml) oraaliliuosta sisältää 35 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 2,52 g glyserolia (E 422), 14 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 40 mg oraaliliuos

Yksi annos (16 ml) oraaliliuosta sisältää 40 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 2,88 g glyserolia (E 422), 16 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 45 mg oraaliliuos

Yksi annos (18 ml) oraaliliuosta sisältää 45 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 3,24 g glyserolia (E 422), 18 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 50 mg oraaliliuos

Yksi annos (20 ml) oraaliliuosta sisältää 50 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 3,60 g glyserolia (E 422), 20 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 55 mg oraaliliuos

Yksi annos (22 ml) oraaliliuosta sisältää 55 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 3,96 g glyserolia (E 422), 22 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 60 mg oraaliliuos

Yksi annos (24 ml) oraaliliuosta sisältää 60 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 4,32 g glyserolia (E 422), 24 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 65 mg oraaliliuos

Yksi annos (26 ml) oraaliliuosta sisältää 65 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 4,68 g glyserolia (E 422), 26 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 70 mg oraaliliuos

Yksi annos (28 ml) oraaliliuosta sisältää 70 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 5,04 g glyserolia (E 422), 28 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Levopidon 75 mg oraaliliuos

Yksi annos (30 ml) oraaliliuosta sisältää 75 mg levometadonihydrokloridia.

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 2,5 mg levometadonihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 5,40 g glyserolia (E 422), 30 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E 218)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas ja väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Levopidon on tarkoitettu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisten aikuisten ylläpitohoitoon 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 korvata toisillaan suhteessa 2:1.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

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

Aloitusannos on tavallisesti 5–15 mg. Aloitusannos potilaille, joilla on korkea opioiditoleranssi, on 10–20 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 vieroitusoireita.

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 levometadonihoido aloitetaan. Jos levometadonihoido 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.

Levometadoniannosta 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 metadonihoidosta koskevista kansallisista suosituksista.

##### *Hoidon keskeyttäminen*

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

arvioitava kansallisten suositusten mukaisesti.

Jos hoito lopetetaan, se tehdään pienentäen annosta vähitellen. Annosta voidaan pienentää alussa suhteellisen nopeasti, mutta loppuvaiheessa annoksen pienentäminen pitää tehdä hitaammin (kun annos on 20 mg vuorokaudessa tai vähemmän).

#### *Erityiset potilasryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden annostusta suositellaan pienentämään.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Krooninen viruksen aiheuttama hepatiitti on yleinen huumeiden käyttäjillä. Levometadonia on annettava varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia viivästyy ja alkureitin metabolia vähenee. Tämä saattaa johtaa levometadonipitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Levometadonia pitää antaa suositusannosta pienempinä annoksina, ja seuraavien annosten suuruus määritetään kliinisen vasteen mukaan.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Levometadonia on annettava varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annosväliä on pidennettävä vähintään 32 tuntiin, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 10–50 ml/min, ja vähintään 36 tuntiin, jos GFR on alle 10 ml/min.

##### *Pediatriset potilaat*

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

Levopidon-valmisteen käyttö on vasta-aiheista lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

Levopidon on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Sitä ei saa injisoida.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen anto MAO:n estäjien kanssa tai antaminen kahden viikon kuluessa MAO:n estäjien käytön lopettamisen jälkeen.
- 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.
- Lapset ja alle 18 vuoden ikäiset nuoret.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöönliittyvät varotoimet**

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

Levometadonihoidon aikana ja erityisesti suuria annoksia käytettäessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Levometadonia pitää antaa varoen potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, kuten esimerkiksi potilaille,

- joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentyminen
- joilla on pitkälle edennyt sydänsairaus
- joita hoidetaan samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkkeillä
- joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien estäjillä

- joilla on elektrolyyttipoikkeavuuksia (hypokalemia, hypomagnesemia).

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

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

Levometadonin käyttöön liittyvät varotoimet ovat samat kuin muita opioideja käytettäessä.

Akuutit astma-kohtaukset, krooninen ahtauttava keuhkosairaus, cor pulmonale, heikentynyt hengitysreservi, hypoksia ja hyperkapnia ovat suhteellisia vasta-aiheita. Jokainen tapaus on arvioitava yksilöllisesti.

Muut opiaatit, alkoholi, barbituraatit, bentsodiatsepiinit ja muut voimakkaasti sedatoivat ja psykoaktiiviset lääkkeet voimistavat levometadonin vaikutuksia ja haittavaikutuksia, joten niiden samanaikaista antoa on vältettävä.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Levopidon-valmisteen 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 lyhytkestoinen.

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).

Huumeantagonistien tai agonisti-antagonistien samanaikaista antoa pitää välttää (paitsi hoidettaessa yliannostusta), sillä se saattaa aiheuttaa vieroitusoireita fyysisesti riippuvaisilla potilailla.

Kun annoksen suurantaminen aloitetaan, potilasta on tarkkailtava lääkkeen annon jälkeen, jotta mahdolliset poikkeavat reaktiot ja haittavaikutukset voidaan havaita. Lääkkeen pitoisuudet seerumissa suurenevät noin kahden tunnin ajan, ja on tärkeää havaita yliannostusreaktiot tai muut vaaralliset/vaikkeat reaktiot.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille levometadonia on käytettävä varoen. Maksan vajaatoiminta voi heikentää levometadonin metaboliaa ja siksi annosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2). Aloitusannosta on pienennettävä, jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminta, myksedeema (voi lisätä hengityslaman ja pidentyneen keskushermostolaman riskiä), munuaisten vajaatoiminta (lisääntynyt kouristusten riski), maksan vajaatoiminta (opioideit metabolioituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (saattaa vähentää hengitysvireyttä ja lisätä hengitysteiden virtausvastusta), virtsaputken kurouma tai eturauhasen liikakasvu (saattaa aiheuttaa virtsaretentiota) (ks. kohta 4.2).

Eriyisen suurta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on pään vamma tai kallonsisäisen paineen nousua aiheuttava tila. Levometadonia ei pidä käyttää potilaille, joilla on suoliston pseudo-obstruktio, akuutti vatsa tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Atropiinin tai muun spasmolyytin antaminen profylaktisesti voi olla tarpeen potilailla, joilla on munuaiskiviä tai sappikiviä.

Lääkällä potilailla sekä potilailla, joilla on jokin kardiovaskulaarisairaus, on suurentunut hypotension ja pyörtymisen riski.

Levopidon on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Levopidon-valmisteen laskimonsisäisellä väärinkäytöllä voi olla vakavia haittavaikutuksia, kuten sepsis, laskimotulehdus tai keuhkoemboliat.

Levopidon sisältää apuaineena metyyliiparahydroksibentsoaattia (E 218), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

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.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*Farmakokineettiset yhteisvaikutukset*

P-glykoproteiinin estäjät:

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

CYP3A4-entsyymien induktorit:

Levometadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymien induktio lisää levometadonin puhdistumaa ja pienentää sen pitoisuutta plasmassa. Tämän entsyymien induktorit (barbituraatit, karbamatsipiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, spironolaktoni, deksametasoni, *Hypericum perforatum* (mäkikuisma)) voivat indusoida maksan metaboliaa. Esimerkiksi kun levometadonilla (15–50 mg/vrk) hoidetut potilaat saivat kolmen viikon ajan efavirentsiä 600 mg vuorokaudessa, plasman huippupitoisuus pieneni 48 % ja AUC 57 %.

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

CYP3A4-entsyymien estäjät:

Levometadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymien esto aiheuttaa levometadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien (esim. kannabinoidit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, nefatsodoni ja telitromysiini) anto saattaa suurentaa levometadonin pitoisuuksia plasmassa. Samanaikaisen fluvoksamiinihoidon on osoitettu suurentavan seerumipitoisuuksien ja levometadoniannoksen välistä suhdetta 40–100 %. Jos näitä lääkevalmisteita määrätään levometadoniylläpitohoitoa saaville potilaille, yliannostuksen riski on tiedostettava.

Fluoksetiini estää CYP2D6:ta ja suurentaa siten R-metadonin pitoisuutta.

Virtsan happamuuteen vaikuttavat valmisteet:

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

Samanaikainen HIV-infektion hoito:

Jotkin proteaasiestäjät (amprenaviiri, nelfinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri ja ritonaviiri/sakinaviiri) näyttävät voivan alentaa levometadonin pitoisuutta seerumissa. Pelkän ritonaviirin annon on todettu suurentavan levometadonin AUC-arvon kaksinkertaiseksi. Levometadonin käyttö suurentaa sekä peroraalisesti että laskimoon annetun tsidovudiinin (nukleosidianalogi) pitoisuuksia plasmassa. Pitoisuudet suurenevät enemmän tsidovudiinin peroraalisen kuin laskimonsisäisen annon jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti tsidovudiinin glukuronidaation estymisestä ja sen myötä tsidovudiinin puhdistuman vähenemisestä. Levometadonihoidon aikana potilaita on seurattava tarkkaan tsidovudiinin aiheuttaman toksisuuden merkkien varalta. Tsidovudiiniannosta voi olla tarpeen pienentää.

Didanosiini ja stavudiini:

Levometadoni viivästyttää stavudiinin ja didanosiin imeytymistä ja lisää niiden alkureitin metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiin hyötyosuuden vähenemiseen.

Abakaviiri:

Farmakokineettisessä tutkimuksessa levometadonin ja abakaviirin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto pienensi abakaviirin  $C_{\max}$ -arvoa 35 % ja viivästytti  $t_{\max}$ -aikaa 1 tunnin, mutta AUC ei muuttunut. Muutoksia abakaviirin farmakokinetikassa ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Tässä tutkimuksessa abakaviiri lisäsi levometadonin systeemistä puhdistumaa 22 %. Lääkeainetta metaboloivien entsyymien induktiota ei voida sulkea pois. Levometadonia ja abakaviiria käyttäviä potilaita on seurattava liian pieneen annostukseen viittaavien vieroitusoireiden varalta, sillä toisinaan levometadonin annos on säädettävä uudelleen.

Levometadoni saattaa kaksinkertaistaa desipramiinin (CYP2D6:n substraatti) pitoisuudet seerumissa. CYP2D6:n inhibiitio saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen, tämän entsyymin avulla metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiini-neuroleptit (esim. perfenatsiini ja tioridatsiini), risperidoni, atomoksetiini, jotkin tyypin 1c rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) sekä metoprololi. Tamoksifeeni on aihiolääke, joka tarvitsee CYP2D6:ta metaboloituaakseen aktiiviseen muotoon. Tamoksifeenin aktiivinen metaboliitti, endoksifeeni, muodostuu CYP2D6:n välityksellä ja lisää merkittävästi tamoksifeenin vaikutusta. CYP2D6:n esto levometadonilla saattaa pienentää endoksifeenin pitoisuuksia plasmassa.

*Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Opioidiantagonistit:

Naloksoni ja naltreksoni ehkäisevät levometadonin vaikutuksia ja aiheuttavat vieroitusoireita.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Opioidien ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää hengityslaman, hypotension, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavien additiivisten vaikutusten takia. Tämän vuoksi jommankumman tai kummankin lääkkeen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Annostusta ja samanaikaisen hoidon 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 lamaavaa vaikutusta.

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), masennuslääkkeet (paroksetiini, sertraliini) ja antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini).

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).

Opioidianalgeetit hidastavat mahan tyhjentymistä ja näin ollen häiritsevät koetuloksia. Teknetium Tc 99m -disofeniinin kulkeutumien ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipulääkkeet voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja suurentaa sappiteiden

painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantumista ja muistuttavat sapsenjohtimen tukkeumaa. Näiden entsyymien määrityksen diagnostinen käyttökelpoisuus saattaa heikentyä jopa 24 tunniksi sen jälkeen, kun lääke on annettu. Aivo-selkäydinnesteen paine saattaa nousta, mikä johtuu hengityslaman indusoimasta hiilidioksidin retentiosta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Levometaanonin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoja, eivätkä ne viittaa synnynäisten poikkeavuuksien riskin suurenemiseen. Vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita/hengityslamaa, jos äiti sai pitkäaikaista levometadonihoidoa raskauden aikana. Äidin levometadoniatistuksen vaikutusta lapsen QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois, ja 12-kytkentäinen EKG-tutkimus on tehtävä, jos vastasyntyneellä on bradykardia, takykardia tai epäsäännöllinen rytmi.

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

Levometaanoni erittyy ihmisen rintamaitoon, ja keskimääräinen maito/plasma-suhde on 0,8. Imetystä voi jatkaa korkeintaan 10 mg:n vuorokausiannoksilla. Suurempia annoksia käytettäessä imetyksen hyötyjä ja imeväiseen kohdistuvia mahdollisia haittavaikutuksia on punnittava tarkkaan.

##### Hedelmällisyys

Levometaanonin mahdollisesta vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Levometaanoni 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. Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn palautuminen on paljon yksilöllistä, ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Lisätietoja on metadonihoidosta koskevista kansallisista suosituksissa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

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

##### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Näitä haittavaikutuksia esiintyy useimmin henkilöillä, joilla ei ole opioiditoleranssia. 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).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Palautuvaa trombositopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.



Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Nesteretentio
-------------------------------	---------	---------------

	Melko harvinainen Tuntematon	Ruokahaluttomuus  Hypokalemia, hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen  Melko harvinainen	Euforia, hallusinaatiot  Dysphoria, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido
Hermosto	Yleinen  Melko harvinainen	Sedaatio  Päänsärky, pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen, mioosi
Sydän	Harvinainen	Bradykardiaa, sydämentykytystä, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakyardiaa (torsade de pointes) on raportoitu levometadonihoidon aikana, etenkin käytettäessä suuria annoksia.
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kasvojen punoitus, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Keuhkoedeema, hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen  Yleinen  Melko harvinainen	Pahoinvointi, oksentelu  Ummetus  Suun kuivuus, glossiitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Sappiteiden toimintahäiriö
Iho ja ihonalainen kudος	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	Väsymys  Alaraajojen turvotus, voimattomuus, turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

--	--	--

Levometadonin pitkäaikaiskäytössä, kuten levometadonin ylläpitohoito-ohjelmassa, haittavaikutukset vähenevät jatkuvasti useiden viikkojen kuluessa. Ummetus ja hikoilu jatkuvat kuitenkin usein pitkään. Katsaustutkimusten mukaan levometadonilla on ylläpito-hoidossa erittäin harvoja sivuvaikutuksia ja sen on osoitettu olevan ei-sedatiivinen.

Levometadonin pitkäaikainen käyttö voi johtaa samanlaiseen riippuvuuteen kuin morfiinin käyttö. Haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin morfiinin ja heroinin 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 vaarallinen myrkytystila korvaushoidossa käytettyjä annoksia pienemmillä annoksilla: alle 5 vuoden ikäisillä lapsilla myrkytystilan voi aiheuttaa noin 0,5 mg:n levometadoniannos, vanhemmilla lapsilla noin 1,5 mg:n annos ja aikuisilla, joilla ei ole opioiditoleranssia, noin 10 mg:n annos.

Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilaalla ilmenee oireita ja löydöksiä, jotka viittaavat levometadonin liialliseen vaikutukseen, ja joita ovat tyypillisesti kiihtyneisyys, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus ja mahdollisesti huimaus seisotessa.

Yliannostuksille on lisäksi tyypillistä hengityslama (Cheyne-Stokesin hengitys, syanoosi), voimakas uneliaisuus ja tajunnantason aleneminen tai jopa kooma, miösi, luustolihasrentoutuminen, ihon kylmyys ja nihkeys sekä toisinaan sydämen rytmin hidastuminen ja hypotensio. Vaikea myrkytys voi aiheuttaa hengityspysähdyksen, sirkulaatioinsuffisienssin, sydänpysähdyksen ja kuoleman.

Välittömät ensihoito- tai tehohoitoimenpiteet ovat välttämättömiä (esim. intubaatio ja ventilaatio). Myrkytysoireiden hoitoon voidaan antaa spesifejä opioidiantagonisteja (esim. naloksonia). Eri opioidiantagonistien annokset vaihtelevat. On erityisen tärkeää ottaa huomioon, että levometadonin hengitystä lamauttava vaikutus voi pitkäaikainen (jopa 75 tuntia), kun taas opioidiantagonistien vaikutus on huomattavasti lyhytkestoisempi (1–3 tuntia). Kun antagonistin vaikutus heikkenee, injektio voi olla tarpeen toistaa. Kehonlämmön menetystä estävät toimenpiteet ja verivolyymien korvaaminen voivat olla tarpeen.

Peroraalisen levometadonin aiheuttaman yliannostuksen yhteydessä voi olla tarpeen tehdä mahahuuhtelu, mutta ensin on annettava antagonistia. 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 tai skopolamiinia. Antagonisteja ei saa käyttää, jos ei ole kliinisiä merkkejä hengitysvajauksesta tai tajunnanmenetyksen vaaraa. Jos potilas on fyysisesti riippuvainen huumausaineista, antagonistin antaminen johtaa akuutteihin vieroitusoireisiin. Antagonistien käyttöä näille potilaille pitää välttää, jos mahdollista, ja käyttää niitä vain vaikean hengityslaman yhteydessä. Antagonistien annossa on tällöin noudatettava suurta varovaisuutta.

Levometaconi ei dialysoidu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Levometaconihydrokloridi on synteettinen opioidianalgeetti, emäksinen difenyylimetaanijohdannainen, joka muistuttaa rakenteeltaan morfiinia.

Levometaconi on metadonin R(-)enantiomeeri. S(+)-enantiomeerin analgeettinen teho on vain 1/50 R(-)enantiomeerin tehosta. Levometaconin kliiniset vaikutukset opiaatti-/opioidiriippuvuuden hoidossa perustuvat kahteen mekanismiin: Synteettisenä opioidiagonistina levometaconi vaikuttaa morfiinin kaltaisesti vaimentaen vieroitusoireita opiaatti-/opioidiriippuvaisissa potilaissa. Toisaalta levometaconin pitkäaikaiskäyttö voi annoksesta ja korvaushoidon kestosta riippuen johtaa toleranssiin, joka estää parenteraalisesti annettujen, subjektiivisesti euforisoiviksi koettujen opiaattien vaikutusta.

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

Koska levometaconi on opioidiantagonisti, se aiheuttaa pitkäkestoista hengityslamaa, joka on suurimmillaan 4 tunnin kuluttua ja voi kestää jopa 75 tuntia. Opioidien tyypillisten vaikutusten, kuten sedaation, euforian ja miösin, lisäksi levometaconilla on muita farmakologisia vaikutuksia, kuten sydämen harvalyöntisyys, verenpaineen nousu, keuhkoputkien supistuminen ja virtsanerityksen väheneminen. Levometaconin pitkäaikaiskäyttö aiheuttaa samanlaista riippuvuutta kuin heroini ja morfiini.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu levometaconi imeytyy nopeasti. Peroraalisen levometaconin absoluuttinen hyötyosuus on keskimäärin 82 %.

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

#### Jakautuminen

Levometaconin jakautumistilavuus on kohtalaisen suuri, 3–4 l/kg. Koska levometaconi 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 32 tunnistettua metaboliittia. Kaksi farmakologisesti aktiivista metaboliittia vastaavat vain 2 %:a annetusta annoksesta. Metadoni ja sen metaboliitit kertyvät pääasiassa keuhkoihin, maksaan, munuaisiin, pernaan ja lihaksiin.

#### Eliminaatio

Metadoni ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten ja sapen kautta. Suuria annoksia käytettäessä eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta, ja on vahvasti riippuvaista pH-arvosta; yli 160 mg:n annoksesta noin 60 % erittyy muuttumattomana metadonina. Erittyneestä kokonaismäärästä 10–45 % erittyy sappeen.

Terminaalissa eliminaation puoliintumisaajassa plasmassa on huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä (14–55 tuntia). Puoliintumisaika on pidentynyt pitkäaikaisessa hoidossa, äkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on krooninen maksasairaus.

Levometadoni ei dialysoidu. Anurian yhteydessä ei kuitenkaan ole kumulaatoriskiä, koska tällöin levometadoni eliminoituu yksinomaan ulosteeseen.

#### Erityiset potilasryhmät

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

Lisääntyneen altistuksen vuoksi varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa levometadonia annettiin pitkäaikaisesti tai melko pitkäaikaisesti, pääasialliset kohde-elimet olivat hengityselimistö (hengityslama) ja maksa (lisääntynyt ALAT-aktiivisuus, maksasolujen hypertrofia, eosinofiliset 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**

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)  
Betaiinihydrokloridi  
Glyseroli (E 422)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhte ensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ruskea 50 ml:n lasipullo (tyyppi III), jossa on peukaloinnin paljastava, lapsiturvallinen muovinen (PP) kierrekorkki.

Pakkauskoot: 1, 3 tai 7 pulloa.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle jätteen käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVANHALTIJA**

dne pharma as  
Karihaugveien 22  
NO-1086 OSLO  
NORJA

## **8. MYYNTILUVANNUMERO(T)**

5 mg: 35845  
10 mg: 35915  
15 mg: 35844  
20 mg: 35916  
25 mg: 35917  
30 mg: 34499  
35 mg: 34500  
40 mg: 34501  
45 mg: 35695  
50 mg: 35696  
55 mg: 35697  
60 mg: 35698  
65 mg: 35699  
70 mg: 35700  
75 mg: 35701

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.12.2018