

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revia 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET

Naltreksonihydrokloridi 50 mg

Apuaineet ks. 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, Kalvopäällysteinen

*Valmisteen kuvaus.* Vaalean keltaisia, päällystettyjä, kapselinmuotoisia tabletteja, joissa jakouurre ja merkintä "R11" sekä "50".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

REVIAA käytetään osana psykoterapiaa käyttävää laajaa alkoholiriippuvuuden hoito-ohjelmaa, jonka tavoitteena on vähentää taudin uusiutumiseriskiä, tukea vieroittamista ja vähentää alkoholin himoa. Valmistetta käytetään myös detoksikoitujen, aikaisemmin opiaateista riippuvaisten potilaiden opiaattivieroituksessa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun päiväännos on 50 mg (1 tabletti). Kolme kertaa viikossa tapahtuvaa annostelua voidaan harkita, jos sillä saavutetaan parempi hoitomyöntyyvyys. Esimerkiksi 100 mg (2tablettia) maanantaina, 100 mg (2 tablettia) keskiviikkona ja 150 mg (3 tablettia) perjantaina. Päivittäinen annostelu on kuitenkin suositeltavampaa. Yli 150 mg:n päiväannosta yhtenäkin päivänä ei suositella, koska se voi lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä.

Opiaattiriippuvaisilla potilailla on ennen hoidon aloittamista määriteltävä elimistön mahdolliset opiaattipitoisuudet Narcanti®-valmisteen (naloksonihydrokloridi) avulla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset). REVIA-hoito voidaan aloittaa vain, mikäli potilas ei ole käyttänyt opiaatteja ainakaan 7-10 vuorokautteen. Potilaan virtsasta ei saa löytyä opiaatteja ja naloksonitestin tulos tulee olla negatiivinen. Hoito on aloitettava pienellä naltreksoniannoksella.

REVIA-hoidon pituus on yksilöllinen, koska täydellinen parantuminen alkoholi- tai opiaattiriippuvuudesta vaihtelee. Aloitusjakson tulisi olla ainakin kolmen kuukauden pituinen. Pidempiaikainen lääkitys saattaa olla toisinaan tarpeen, mutta toistaiseksi siitä ei ole riittävää kokemusta.

#### Lapset:

REVIAa ei suositella alle 18-vuotiailla potilaille. Valmisteen turvallisuutta ja sopivuutta lapsille ei ole varmistettu.

#### Vanhukset:

Valmisteen sopivuutta vanhusten alkoholi – tai opiaattiriippuvuuden hoitoon ei ole varmistettu.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Akuutti hepatiitti tai maksan vajaatoiminta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta. Opiaattiriippuvuus, koska seurauksena saattaa olla akuutti vieroitusoireyhtymä. Valmistetta ei tule käyttää opiaatteja

sisältävien lääkeaineiden kanssa. Valmistetta ei tule antaa henkilöille, joiden naloksonitesti tai virtsan opiaattimääritys on positiivinen (ks kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) tai henkilöille, jotka ovat yliherkkiä naltreksonihydrokloridille tai jollekin REVIAn apuaineelle.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kansallisen hoitokäytännön mukaan hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta opiaatti- ja alkoholiriippuvuuden hoidosta.

Koska naltreksoni metaboloituu huomattavasti maksassa ja erittyy pääosin virtsaan, on noudatettava erityistä varovaisuutta määrätessä valmistetta potilaille, joilla maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt. Alkoholii- tai opiaattiväärinkäyttäjillä esiintyy usein maksan vajaatoimintaa. Maksan toiminnan häiriöitä on esiintynyt etenkin ylipainoisilla ja vanhahkoilla potilailla, jotka ovat ottaneet naltreksonia yli suositusten (> 300mg/päivä). Maksan toimintaa tulisi tarkkailla sekä ennen hoitoa että sen aikana em. potilasryhmillä.

REVIA saattaa aiheuttaa vieroitusoireita opiaateista riippuvilla potilailla. Oireet saattavat kehittyä 5 minuutissa ja kestää 48 tuntia. Vieroitushoidon tulee olla oireenmukaista ja siihen voi kuulua opiaatin anto.

Potilasta on varoitettava aikeista ylittää REVIAn aiheuttama salpaus ottamalla suuria määriä opiaatteja, koska tämä saattaa naltreksonin vaikutuksen loputtua aiheuttaa akuutin opiaattimyrkytyksen, joka voi mahdollisesti olla hengenvaarallinen. Naltreksonihoidon aikana suurien opiaattiannosten käyttö voi johtaa opiaattimyrkytykseen, joka voi olla hengenvaarallinen hengitystoiminnan ja verenkierron heikkenemistä johtuen.

REVIAlla hoidettavia potilaita tulisi varoittaa käyttämästä opiaatteja (esim. opiaatteja sisältäviä yskänlääkkeitä, flunssalääkkeitä tai ripulilääkkeitä) hoidon aikana, sillä siitä saattaa olla seurauksena akuutti opiaattimyrkytys, joka voi olla hengenvaarallinen. Mikäli REVIA-potilas hätätilanteessa tarvitsee opiaattianalgesiaa, saattaa kivunlievityksessä olla tarpeen antaa normaalia suurempi opiaattiannos. Tällöin saattaa hengityslama olla syvempi ja pitkäaikaisempi. Lisäksi saattaa esiintyä histamiinin vapautumiseen liittyviä oireita (esim. kasvojen turvotusta, hikoilua, kutinaa, yleistynyttä punoitusta ja muita iho- ja limakalvo-oireita). Tässä tilanteessa potilasta tulisi tarkkailla tehostetusti sairaalassa.

Itsemurhariski kasvaa tunnetusti erilaisten aineiden väärinkäyttäjillä riippumatta siitä, liittyykö taudin kuvaan depressiota. REVIA ei vähennä itsemurhariskiä ( ks. 4.8 Haittavaikutukset).

Naloksonitesti:

Tutkittaessa, onko potilaan elimistössä opiaatteja, suositellaan käytettäväksi naloksonia (Narcanti®), koska sen aiheuttamat vieroitusoireet ovat lyhyempikestoisia kuin naltreksonin. Naloksonitestiä ei pidä tehdä potilaille, joilla on kliinisesti merkittäviä vieroitusoireita eikä potilaille, joiden virtsatesti on opiaatti-positiivinen.

Suosittelava käytäntö on seuraava:

*I.V. testi*

- 0,2 mg naloksonihydrokloridia i.v.

- jos 30 sekunnin kuluttua ei ilmene vieroitusoireita, voidaan antaa vielä 0,6 mg naloksonihydrokloridia i.v.

- potilasta tarkkaillaan vieroitusoireiden varalta vielä ainakin 20 minuuttia

*S.C. testi*

- 0,8 mg naloksonihydrokloridia s.c.
- potilasta tarkkaillaan vieroitusoireiden varalta 20 minuuttia

*Uusintatesti*

Epävarmoissa tapauksissa REVIA-hoidon aloittamista tulisi siirtää 24 tuntia. Tämän jälkeen voidaan Narcati-testi toistaa 1,6 mg:n annoksella naloksonihydrokloridia.

Ennen REVIA-hoidon aloittamista tulee naloksonitestin tulos varmistaa virtsatestillä.

Laktoosi:

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasinpuutos tai glukosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää REVIAa.

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tällä hetkellä kliininen kokemus ja tutkimustieto naltreksonin vaikutuksesta muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan on vähäistä. Naltreksonin ja muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta ja hoitoa valvottava tarkasti. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -tutkimuksilla on osoitettu, ettei naltreksoni eikä sen aktiivinen metaboliitti, 6-beeta-natreksoli, metaboloitu sytokromi P450-entsyymin välityksellä. Siten on epätodennäköistä, että sytokromi P450-entsyymin inhibiittorit vaikuttaisivat naltreksonin farmakokinetiikkaan.

Sedatiiviset lääkkeet: opioidijohdannaiset (analgeetit, yskänlääkkeet, korvaushoidot), neuroleptit, barbituraatit, bentsodiatsepiinit, anksiolyytit (meprobamaatti), unilääkkeet, sedatiiviset masennuslääkkeet (amitriptyliini, doksepiini, mianseriini, trimipramiini), sedatiiviset H1-antihistamiinit, keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkkeet, baklofeeni, talidomidi.

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella: opiaattiagonisti-analgeetit; agonisti-antagonisti-opiaatit; korvaushoidossa käytettävät opiaatit.

Yhdistelmät, jotka tulee ottaa huomioon: barbituraatit, bentsodiatsepiinit.

REVIAn samanaikaista käyttöä kaikkien opioideja sisältävien valmisteiden (esim. vilustumis- ja yskänlääkkeet, ripulilääkkeet, opioidianalgeetit) kanssa tulee välttää. REVIAlla hoidettavia potilaita tulee varoittaa käyttämästä opiaatteja hoidon aikana, sillä siitä saattaa olla seurauksena akuutti opiaattimyrkytys, joka voi olla hengenvaarallinen. Mikäli REVIA-potilas hätätilanteessa tarvitsee opiaattianalgesiaa, saattaa kivunlievityksessä olla tarpeen antaa normaalia suurempi opiaattiannos. Potilasta tulisi tarkkailla tehostetusti hengityslaman ja muiden haittavaikutusten varalta.

Tähän mennessä ei ole todettu yhteisvaikutuksia kokaiinin ja naltreksonihydrokloridin välillä.

Turvallisuus- ja siedettävyydetutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti naltreksonia ja akamprosaattia, naltreksoni lisäsi merkittävästi alkoholiriippuvaisilla potilailla akamprosaattipitoisuutta plasmassa. Yhteisvaikutuksia muiden psyykenlääkkeiden (kuten disulfiraami, amitriptyliini, doksepiini, litium, klotsapiini, bentsodiatsepiini) kanssa ei ole tutkittu.

Alkoholin ja naltreksonin välillä ei ole havaittu yhteisvaikutuksia.

Naltreksonin ja tiordatsiinin yhteiskäytön on havaittu aiheuttavan horrostilan ja uneliaisuutta.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Naltreksonihydrokloridin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Kliinistä merkitystä ei voida arvioida, koska tiedot ovat riittämättömät. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Kliinisen dokumentaation puuttuessa REVIAa voidaan käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin, kun hoitavan lääkärin arvion mukaan hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin sen aiheuttama riski.

Naltreksonin käyttöön raskaana olevilla alkoholiriippuvaisilla naisilla, joita hoidetaan pitkäaikaisesti opiaateilla tai jotka saavat korvaushoitoa opiaateilla, tai raskaana olevilla opiaattiriippuvaisilla naisilla liittyy riski akuuttiin opiaattivieroitusoireyhtymään, jolla voi olla vakavia seurauksia äidille ja sikiölle (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Naltreksonin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle määrätään opiaattianalgeetteja (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Imetys: Naltreksonihydrokloridin käytöstä imetyksen aikana ei ole kliinistä tietoa. Ei tiedetä, erittykö naltreksoni tai 6-beeta-naltreksoli äidinmaitoon. Imetystä ei suositella naltreksonihoidon aikana. Kliinisen dokumentaation puuttuessa REVIAa voidaan käyttää imetyksen aikana ainoastaan silloin, kun hoitavan lääkärin arvion mukaan hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin sen aiheuttama riski.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

REVIAlla on vähäisiä tai kohtalaisia vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. REVIA saattaa heikentää fyysistä ja/tai psyykkistä kykyä suorittaa tarkkuutta vaativia tehtäviä. Näin ollen ajokyky ja koneiden käyttökyky saattaa heikentyä REVIA hoidon aikana.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Naltreksonin haittavaikutukset näyttävät olevan samanlaisia sekä alkoholi- että opiaattiriippuvaisilla potilailla. Vakavat sivuvaikutukset ovat harvinaisia.

Alla mainittuja haittavaikutuksia on esiintynyt ennen naltreksonihoitoa ja sen aikana. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: erittäin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), erittäin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Veri ja imukudos:

melko harvinaiset: lymfadenopatia

harvinaiset: idiopaattinen trombosytopeninen purpura (yksi reversiibeli tapaus on todettu)

##### Psyykkiset häiriöt:

erittäin yleiset: hermostuneisuus, ahdistuneisuus, unettomuus

yleiset: ärtyneisyys, affektiiviset häiriöt, tuskaisuus, alakuloisuus

melko harvinaiset: hallusinaatio, sekavuustila, depressio, paranoia, agitaatio, disorientaatio,

painajaiset, epätavalliset unet, libidon häiriöt

harvinaiset: itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset

Depressiota, itsemurha-ajatuksia ja yrityksiä on havaittu sekä REVIA-, placebo- että yhteisissä kontrolliryhmissä. Kuitenkaan yhteyttä REVIAan ei ole todettu. Hoitavan lääkärin tulisi ottaa huomioon, että REVIA ei vähennä hoidettavien potilaiden itsemurhariskiä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

**Silmät:**

yleiset: lisääntynyt kyynelvuoto

melko harvinaiset: näön samentuminen, silmä-ärsytys, valoarkuus, silmäturvotus, silmäkipu, astenopia

**Hermosto:**

erittäin yleiset: päänsärky, levottomuus

yleiset: huimaus

melko harvinaiset: vapina, uneliaisuus

**Ruoansulatuskanava:**

erittäin yleiset: pahoinvointi ja/tai oksentelu, vatsakipu/kouristukset

yleiset: ripuli, ummetus

melko harvinaiset: ilmavaivat, peräpukamat, haavaumat, suun kuivuminen

**Iho:**

yleiset: lisääntynyt hikoilu, ihottuma

melko harvinaiset: seborrea, kutina, akne, alopekia

**Maksa ja sappi:**

melko harvinaiset: maksahäiriöt, veren bilirubiinitason nousu, hepatiitti

(Naltreksonihoidon aikana voi esiintyä transaminaasien nousua. Lääkkeen lopettamisen jälkeen transaminaasiarvot ovat laskeneet lähtötasolle muutaman viikon kuluessa.)

Myös tilapäistä maksan toiminnanhäiriöitä on raportoitu.

**Tuki- ja liikuntaelimet:**

erittäin yleiset: lihas- ja nivelsärky

melko harvinaiset: nivuskipu

erittäin harvinaiset: rabdomyolyysi

**Sukupuolielimet ja rinnat:**

yleiset: potenssin lasku, viivästynyt ejakulaatio, erektiohäiriö

**Munuaiset ja virtsatiet:**

melko harvinaiset: tiheävirtsaisuus, dysuria

**Kuulo- ja tasapainoelin:**

melko harvinaiset: epä mukava tunne korvassa, korvakipu, tinnitus, kierto huimaus

**Infektiot ja infestaatiot:**

melko harvinaiset: suun herpes (yskänrokko), jalkasilsa

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus:**

yleiset: vähentynyt ruokahalu/ruokahaluttomuus

melko harvinaiset: lisääntynyt ruokahalu

**Hengityselimet:**

yleiset: rintakipu

melko harvinaiset: nenän tukkoisuus, vuotava nenä, aivastelu, suun ja nielun kipu, lisääntynyt limaneritys, sivuonteloiden häiriö, hengenahdistus, dysfonia, yskä, haukottelu

**Sydän:**

yleiset: takykardia, sydämen tykytys, EKG-muutokset

**Verisuonisto:**

melko harvinaiset: verenpaineen vaihtelu, punastelu (flush)

**Yleisoireet:**

erittäin yleiset: astenia

yleiset: väsymys, nukkumisvaikeudet, heikotus, lisääntynyt energisyys, janon tunne, vilunväristykset ja rintakipu

melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, kuume, kipu, perifeerinen kylmyys, kuuman tunne

**4.9 Yliannostus**

REVIAn yliannostuksesta on rajoitetusti kliinistä kokemusta. Toksisia oireita ei ole todettu vapaaehtoisilla, jotka ovat saaneet 800 mg:n vuorokausiannoksia 7 päivän ajan. Kuitenkin mahdollisessa yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava tehostetusti ja hoidettava symptomaattisesti.

**5. FARMAKOLOGISET TIEDOT**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC.koodi: N07BB04

Naltreksoni on spesifinen opioidiantagonisti. Se kilpailee stereospesifisesti opioidireseptoreista, jotka sijaitsevat pääasiallisesti keskus- ja ääreishermostossa. Naltreksoni sitoutuu täysin näihin reseptoreihin ja toimii täten kehon ulkopuolelta tuotujen opiaattien antagonistina.

Naltreksoni ei saa aikaan vastenmielisyyttä alkoholia kohtaa eikä aiheuta disulfiraamin kaltaisia reaktioita alkoholin nauttimisen jälkeen.

Naltreksonin vaikutusmekanismia alkoholismien hoidossa ei ole täysin selvitetty, mutta sen roolia endogeenisessä opioidisysteemissä pidetään lähes varmana. On esitetty hypoteesi, että alkoholin juominen lisääntyy koska alkoholi stimuloi endogeenista opioidiaktiivisuutta. Naltreksonilla ei ole muita kehonsisäisiä vaikutuksia kuin opioidiantagonismi.

**5.2 Farmakokinetiikka**

Oraalisen kerta-annoksen jälkeen naltreksoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Maksassa se käy läpi esikierron metabolian ja suurimmat plasmapitoisuudet saavutetaan noin tunnissa. Naltreksoni jakautuu laajalti ja 21% imeytyneestä määrästä sitoutuu plasman proteiineihin. Naltreksooni hydrolysoituu maksassa pääasiassa 6- $\beta$ -naltreksoliksi. Sekä naltreksonilla että 6- $\beta$ -naltreksonilla on havaittu olevan sama farmakologinen aktiivisuus. Naltreksoni erittyy pääasiassa konjugoituneena virtsaan.

Naltreksonin plasman puoliintumisaika on noin 4 tuntia ja 6- $\beta$ -naltreksolin noin 13 tuntia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Naltreksonin akuutit, subakuutit ja krooniset toksisuustestit tehtiin jyrksijöillä sekä ei-jyrksijöillä. Mitään poikkeavaa ei havaittu.

Karsinogeenisuustestit tehtiin rotilla ja hiirillä. Näiden testien tulokset osoittavat, että naltreksoni ei ole karsinogeeninen asetetuissa olosuhteissa. In-vitro ja in-vivo kokeet eivät antaneet viitteitä mutageenisuudesta.

Naltreksoni annoksella 100 mg/kg (noin 140 kertaa hoitoannos ihmisille) nosti merkittävästi valeraskauksien lukumäärää rotilla. Lisäksi pariutuneiden naarasrottien raskauksien lukumäärä laski.

Näiden havaintojen relevanssia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Naltreksonin on todettu vaikuttavan rotan ja kanin sikiökehitykseen silloin, kun on käytetty noin 140 kertaa humaaniterapeuttista annosta suurempia annoksia (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys). Rotilla, joille annettiin naltreksonia (30 ja 100 mg (kg/päivä) ennen tiineyttä ja sen aikana, ilmeni lukuisia varhaisresorptioita (mutta ei myöhäisresorptioita). Kaneilla organogeneesin aikana naltreksoni annoksilla 60 ja 200 mg/kg/päivässä aiheutti resorptioiden esiintyvyyden kasvua. Lääkkeestä johtuvia epämuodostumia ei todettu rottien tai kanien sikiöissä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumumtearaatti ja pale yellow opadry: hydromelloosi, makrogoli, polysorbaatti 80 sekä väriaineet titaanioksidi, keltainen ja punainen rautaoksidi.

### **6.2 Yhteensopimattomuus**

-

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilyvyys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoost**

7 ja 28 tabl. läpipainopakkaus.

### **6.6 Käyttö ja käsittelyohjeet**

-  
**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Paranova Oy  
Rajatorpantie 41 C  
01640 Vantaa  
Suomi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16407

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMIPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.04.2001/26.04.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.7.2011