

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levomethadone G.L. Pharma 2,5 mg tabletti
Levomethadone G.L. Pharma 5 mg tabletti
Levomethadone G.L. Pharma 10 mg tabletti
Levomethadone G.L. Pharma 20 mg tabletti
Levomethadone G.L. Pharma 30 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levomethadone G.L. Pharma 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.

Levomethadone G.L. Pharma 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.

Levomethadone G.L. Pharma 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.

Levomethadone G.L. Pharma 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.

Levomethadone G.L. Pharma 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

Levomethadone G.L. Pharma 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 opioidiriippuva isille 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 tuntemusten 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 Levomethadone G.L. Pharma -valmistetta täytyy käyttää potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Maksakirroosia sairastavilla potilailla metabolia viivästyy ja ensikierron vaikutus vähenee. Tämä saattaa johtaa levometadonipitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Levomethadone G.L. Pharma -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).

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. pentatsosiniä ja buprenorfinia) muutoin kuin yliannostuksen hoitoon.
- Hengityslama.
- Hengitysteitä ahtauttava sairaus.
- Riippuvuus ei-opioidisista aineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levometaadonia 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.

Levometaadonihoidon 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 elektrolyyttipoikkeavuuksia (hypokalemia, hypomagnesemia).

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

Levometaadonin käyttöön liittyvät varotoimet ovat samat kuin muita opioideja käytettäessä.

Akuutit astma-kohtaukset, krooninen ahtaava 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:

Levometaadonin 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 Levomethadone G.L. Pharma - 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/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/vaikeat reaktiot voidaan kirjata.

Levometaadonia 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 virtsaretenttiota) (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 tulehduksellinen suolistosairaus.

Sukupuolihormonien väheneminen ja kohonnut prolaktiini

Pitkäaikaiseen opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien määrän vähenemistä ja prolaktiinin määrän lisääntymistä. Oireita ovat muun muassa libidon heikentyminen, impotenssi ja amenorrea.

Hypoglykemia

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

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet 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.

Iäkkäillä 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.

Levomethadone G.L. Pharma sisältää sakkaroosia

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

Levomethadone G.L. Pharma 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, karbamatsipiini, 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. kannabinoidit, klaritromysiini, delavirdiini, erytromysiini, flukonatsoli, greippimehu, itrakonatsoli, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetidiini, 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 didanosinin imeytymistä ja lisää niiden ensikierron metaboliaa, mistä on seurauksena stavudiinin ja didanosinin 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 merkittävinä. 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 viittaisivat 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), fentiatsiinityyppiset neuroleptit (esim. perfenatsiini ja tioridatsiini), risperidoni, atomoksetiini, tietty tyypin 1C rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) ja metoprololi.

Tamoksifeeni on aihiolääke, joka tarvitsee CYP2D6:ta metaboloituaakseen 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. Opioidikipulälääkkeiden 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 lääkeaineet

Serotonergista oireyhtymää voi esiintyä, jos metadonia (raseeminen levometadonin ja dekstrometadonin seos) 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 epävakaus, 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 opioidikipulälääkkeet voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja suurentaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät visualisaatiota ja muistuttavat siten sapenjohtimen 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levometadonin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoja, eivätkä ne viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemiseen. Vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita/hengityslamaa, jos äiti on saanut pitkäaikaista levometadonihoidoa raskauden aikana. Äidin levometadonialtistuksen 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, etenäkään 20. raskausviikon jälkeen. Vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi levometadoniannosta on pienennettävä juuri ennen synnytystä ja synnytyksen aikana, jos mahdollista.

Imetys

Levometadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon.

Imetyssuositusta koskevassa päätöksessä on otettava huomioon erikoislääkärin neuvot, onko naispotilaalla levometadonihoitona 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. Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn palautuminen on paljolti yksilöllistä, ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Katso lisätietoja levometadonihoidosta 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 levometadonihoidosta 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), 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 |

| | | |
|---|---|---|
| Hermosto | Yleinen Melko harvinainen | Sedaatio Päänsärky, pyörtyminen |
| Silmät | Yleinen | Näön hämärtyminen, mioosi |
| Sydän | Harvinainen | Bradykardiaa, sydämentykytystä, QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (<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 |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen | Pahoinvointi, oksentelu Ummetus Suun kuivuus, glossiitti |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen | Sappiteiden toimintahäiriö |
| Iho ja ihonalainen kudus | 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-ohje lmassa, haittavaikutukset häviävät asteittain useiden viikkojen kuluessa. Ummetus ja hikoilu jatkuvat kuitenkin usein pitkään. Katsaustutkimusten mukaan levometadonilla on ylläpito-hoidossa 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

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, luustolihasrentoutuminen, 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 tehohoitoimenpiteet 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.

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 opioidiagonisti, 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 heroïini 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 pienentyneen puhdistuman/eliminaation johdosta.

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

E 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 Kesto aika

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 pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Itävalta

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:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.05.2020