

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levopidon 5 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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, kerta-annospakkaus

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, kerta-annospakkaus

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, kerta-annospakkaus

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, kerta-annospakkaus

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, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 35 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 40 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 45 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 50 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 55 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 60 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 65 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 70 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Levopidon 75 mg oraaliliuos, kerta-annospakkaus

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

metyyliparahydroksibentsoattia (E 218)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos, kerta-annospakkaus.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levopidon on tarkoitettu korvaushoidoksi opioidiriippuvien aikuisten ylläpitohoitoon lääketieteellisen ja psykososiaalisen hoidon sekä sosiaalisen kuntoutuksen yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Levometadonihoidon aloittaa mieluiten erikoislääkäri osana viranomaisten hyväksymää opioidiriippuvien 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.

Aloituseros 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 levometadoniansi on 30–60 mg päivässä, mutta jotkut henkilöt voivat tarvita suurempia annoksia. Yli 50–60 mg:n levometadoniansi 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 levometadonihoidon aloitetaan. Jos levometadonihoidon keskeytetään ja siirtymistä kielen alle annettavaan buprenorfiiniin (etenkin yhdistelmänä naloksonin kanssa) suunnitellaan, levometadoniansi pienennetään aluksi 15 mg:aan vuorokaudessa, jotta välttyttäisiin buprenorfiinin/naloksonin aiheuttamilta vieroitusoireilta.

Levometadoniansi 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 käyttöön liittyvät 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-entsyymin estäjillä

- joilla on elektrolyyttipoiikkeavuuksia (hypokalemia, hypomagnesemia).

EKG-seurantaa 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. Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus): Muiden opioidien tavoin levometadonin toistuva anto voi johtaa toleranssin ja fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen.

Levomethadonin-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen suvussaan (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden 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 päihdehakuksen käyttäytymisen (esim. ennen aikaisten 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 hypoksemiää. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

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

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/vaikat 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~~ä~~ metaboloituvat maksassa), astma tai pienentynyt keuhkotilavuus (saattaa vähentää hengitysvireyttä ja lisätä hengitysteiden virtausvastusta), virtsaputken kurouma tai eturauhasen liikakasvu (saattaa aiheuttaa virtsaretentiota) (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta: Opioideit~~ä~~ voivat aiheuttaa palautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, heitehuimaus ja alhainen verenpaine.

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

Hypoglykemia: Metadonin (levometadonin ja dekstrometadonin raseemisen seoksen) yliannostuksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä on havaittu hypoglykemiaa. Verensokerin säännöllistä seurantaa suositellaan annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Erityisen 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).

Levopidon sisältää apuaineena glyserolia (E 422). Jos levometadoniannos on otettava useista pulloista, joiden kokonaistilavuus on yli 55 ml, glyserolin kokonaissaanti annosta kohti on yli 10 g. Tämä saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsavaivoja ja ripulia.

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 lääkkeaineet (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 efavirensiä 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-entsyymin estäjät:

Levometadoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymin esto aiheuttaa levometadonin puhdistuman vähenemistä. Samanaikainen CYP3A4:n estäjien (esim. kannabinoideit, 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 suurenevat 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 didanosiinien imeytymistä ja lisää niiden alkureitin metaboliaa, mikä johtaa stavudiinin ja didanosiinien 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 pienen 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 entsyymien 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 metaboloituaan 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.

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

Peristaltiikan estyminen:

Levometadonin ja peristaltiikkaa estävien lääkevalmisteiden (loperamidi ja difenoksyylaatti) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikeaa ummetusta ja lisätä keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. 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), 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).

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.

Opioidianalgeetit hidastavat mahan tyhjentymistä ja näin ollen häiritsevät koetuloksia. Teknetium Tc 99m -disofeniinin kulkeutumien ohutsuoleen voi estyä ja plasman amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus lisääntyä, koska opioidikipulälääkkeet voivat supistaa Oddin sulkiilihasta ja suurentaa sappiteiden painetta. Nämä vaikutukset viivästyttävät kuvantumista ja muistuttavat sapenjohtimen 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 Hede lmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Levometadonin käytön raskauden aikana on oltava selvästi aiheellista ja sen ohella on toteutettava asianmukaista seurantaa, mieluiten erikoissairaanhoidon yksikössä.

Levometadoni läpäisee istukan. Pitkäaikaisesta käytöstä raskauden aikana saattaa olla seurauksena

lääketottumus ja sikiön lääkeriippuvuus sekä vieroitusoireita, hengityslamaa ja alhainen syntymäpaino vastasyntyneellä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Levometadonin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoja, eivätkä ne viittaa synnyneiden poikkeavuuksien riskin suurenemiseen.

Riittävä korvaushoito ja vieroitusoireiden ehkäiseminen raskauden aikana on välttämätöntä sikiöön kohdistuvan vahingon minimoimiseksi. Annostuksen suurentaminen raskauden aikana saattaa olla tarpeen entsyymi-induktion takia. Sikiön hyvinvointi huomioon ottaen, voi olla aiheellista jakaa vuorokausiannos osiin korkeiden plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi ja kiihtyneen levometadonin hajoamisen kompensoimiseksi, ja näin estää vieroitusoireiden kehittyminen. Annoksen pienentäminen tai lääkkeen käytön lopettaminen raskauden aikana on aina suoritettava äidin ollessa huolellisessa seurannassa ja tiukan riski-/hyötyarvioinnin jälkeen. Potilaan vieroittamista ei yleensä suositella, etenkin 20. raskausviikon jälkeen. Vastasyntyneen hengityslamariskin vuoksi levometadoniannosta on pienennettävä juuri ennen synnytystä ja synnytyksen aikana, jos mahdollista. Annoksen säätö (etenkin annoksen pienentäminen) saattaa olla tarpeen 1–2 viikon kuluttua synnytyksestä.

Äidin levometadoniantistuksen vaikutusta lapsen QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois, ja 12-kytkentäinen EKG-tutkimus on tehtävä, jos vastasyntyneellä on bradykardia, takykardia tai epäsäännöllinen rytmi.

Imetys

Levometadoni erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon, ja keskimääräinen maito/plasma-suhde on 0,8.

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 naista tarkkailemaan lasta sedaation ja hengitysvaikeuksien varalta ja hankkimaan lapselle välittömästi hoitoa, jos tällaisia oireita ilmenee. Vaikka äidinmaitoon erittyvä levometadonimäärä 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

Levometadoni ei vaikuta heikentävän naisten hedelmällisyyttä.

Metadoniylläpitohoitoa saaneilla miehillä suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet, että metadoni alentaa seerumin testosteronipitoisuuksia, vähentää merkittävästi ejakulaatin määrää ja heikentää siittiöiden liikkuvuutta. Siittiöiden määrä metadonihoidosta saaneilla miehillä oli kaksinkertainen kontroleihin verrattuna. Tämä osoittaa kuitenkin sitä, ettei siemenneste ole laimentanut niiden pitoisuutta. Metadonin tai levometadonin vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 koneidenkäyttökykyyn palautuminen on paljolti yksilöllistä, ja sen arvioiminen kuuluu lääkärille. Lisätietoja on metadonihoidosta koskevissa kansallisissa suosituksissa.

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.

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 trombosytopeniaa on raportoitu kroonista hepatiittia sairastavilla opioidipotilailla.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen Melko Harvinainen Tuntematon	Nesteretentio Ruokahaluttomuus Hypokalemia, hypomagnesemia, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Euforia, hallusinaatiot Dysphoria, agitaatio, unettomuus, desorientaatio, heikentynyt libido Riippuvuus
Hermosto	Yleinen Melko harvinainen	Sedaatio Päänsärky, pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen, mioosi
Sydän	Harvinainen	Bradykardiaa, sydämentykytystä, QT-ajan pidentymistä ja käänntyvien 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 Tuntematon	Keuhkoedeema, hengityslama Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
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 virtsatie	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 pitkäaikaikäkäytössä, 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 heroiinin aiheuttamat, mutta lievempiä ja pitkäkestoisempia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 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.

Hypoglykemiaa on raportoitu.

Metadonin yliannostuksen yhteydessä on todettu toksista leukoencefalopatiaa.

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 tehohoitotoimenpiteet 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, fentiaatsiinia 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.

Levometadoni ei dialysoidu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Levometadonihydrokloridi on synteettinen opioidianalgeetti, emäksinen difenyyylimetaanijohdannainen, joka muistuttaa rakenteeltaan morfiinia.

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: Synteettisenä opioidiantagonistina levometadoni vaikuttaa morfiinin kaltaisesti vaimentaen vieroitusoireita opiaatti-/opioidiriippuvaisissa potilaissa. Toisaalta levometadonin 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 levometadoni 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 miösoin, lisäksi levometadonilla on muita farmakologisia vaikutuksia, kuten sydämen harvavyöntisyys, verenpaineen nousu, keuhkoputkien supistuminen ja virtsanerityksen väheneminen. Levometadonin pitkäaikaiskäyttö aiheuttaa samanlaista riippuvuutta kuin heroini ja morfiini.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

vuorokaudessa.

Jakautuminen

Levometaadonin jakautumistilavuus on kohtalaisen 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 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.

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

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

Erityiset potilasryhmät

Levometaadoni 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, 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

Levometaadonia ei ole tutkittu riittävästi. Suurina annoksina metadoni aiheutti murmeleissa, hamstereissa ja hiirissä synnynnäisiä epämuodostumia, joista useinmin 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 sköiden määrän alenemista kussakin pentueessa.

Kun rotille annettiin 20 mg metadonia/kg/vrk viiden päivän ajan, se aiheutti eturauhasen, siemennesterakkuloiden ja kivensten painon vähenemistä. Metadonihoidoa (enintään 38 mg/kg/vrk) saaneiden koirasrottien jälkeläisissä havaittiin neonataalkuolleisuuden lisääntyneen (jopa 74 prosenttiin).

Kun rotille annettiin metadonia suun kautta 14. raskauspäivästä 19. raskauspäivään, niiden koiraspuolisilla jälkeläisillä havaittiin huomattavaa veren testosteronipitoisuuden laskua (antagonismi naloksonin kanssa mahdollinen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Betaiinihydrokloridi
Glyseroli (E 422)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 mg: 30 kuukautta
10-75 mg: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea 30 ml:n muovipullo (PET), jossa on sininen, peukaloinnin paljastava, lapsiturvallinen muovinen (PP) kierrekorkki.
Pakkauskoot: 1, 3 tai 7 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.09.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levopidon 5 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 10 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 15 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 20 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 25 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 30 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 35 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 40 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 45 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 50 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 55 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 60 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 65 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 70 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 75 mg oral lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levopidon 5 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (10 ml) oral lösning innehåller 5 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 0,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 1,8 g glycerol (E 422), 10 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 10 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (20 ml) oral lösning innehåller 10 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 0,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 15 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (15 ml) oral lösning innehåller 15 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 2,70 g glycerol (E 422), 15 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 20 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (20 ml) oral lösning innehåller 20 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 25 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (25 ml) oral lösning innehåller 25 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 4,50 g glycerol (E 422), 25 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 30 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (30 ml) oral lösning innehåller 30 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 5,40 g glycerol (E 422), 30 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 35 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (14 ml) oral lösning innehåller 35 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 2,52 g glycerol (E 422), 14 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 40 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (16 ml) oral lösning innehåller 40 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 2,88 g glycerol (E 422), 16 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 45 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (18 ml) oral lösning innehåller 45 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,24 g glycerol (E 422), 18 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 50 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (20 ml) oral lösning innehåller 50 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 55 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (22 ml) oral lösning innehåller 55 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,96 g glycerol (E 422), 22 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 60 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (24 ml) oral lösning innehåller 60 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 4,32 g glycerol (E 422), 24 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 65 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (26 ml) oral lösning innehåller 65 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 4,68 g glycerol (E 422), 26 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 70 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (28 ml) oral lösning innehåller 70 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 5,04 g glycerol (E 422), 28 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 75 mg oral lösning i endosbehållare

En dos (30 ml) oral lösning innehåller 75 mg levometadonhydroklorid.

1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 5,40 g glycerol (E 422), 30 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning i endosbehållare.

Klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levopidon är avsett för substitutionsbehandling av opioidberoende vuxna patienter i kombination med samtidig medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Levometadonbehandling bör helst initieras av en specialist som en del av ett integrerat behandlingsprogram för läkemedelsassisterad rehabilitering av opioidberoende vuxna patienter, som inkluderar medicinsk, social och psykologisk behandling, godkänd av relevant myndighet.

Levometadon är ungefär dubbelt så potent som metadonracemat och substanserna kan i allmänhet på ett säkert sätt ersättas av varandra med ett förhållande om 2:1.

Dosering

Vuxna

Dosen beror på uppkomsten av abstinenssymtom och ska anpassas för varje patient enligt individuell situation och subjektiv uppfattning. I allmänhet ska lägsta dos som krävs för att kontrollera abstinenssymtomen användas som underhållsdos.

Vanlig initialdos är 5–15 mg. För patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 10–20 mg. Dosen trappas upp i steg om 5 mg per gång 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 behov för intoxication och inte uppvisar kliniska tecken på påverkan av psykomotorisk funktion eller abstinenssymtom.

Vanlig dos är 30–60 mg levometadon per dag, men vissa individer kan behöva en högre dos. 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 ämnen på ett tillförlitligt sätt har uteslutits. Levometadon skall normalt ges en gång dagligen.

Om patienten tidigare behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t.ex. buprenorfin) skall dosen reduceras gradvis när levometadonbehandlingen initieras. Om levometadonbehandlingen avbryts och en överföring planeras till sublingual buprenorfinbehandling (särskilt i kombination med naloxon), skall levometadondosen reduceras till 15 mg/dag initialt för att undvika abstinenssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Dygnsdosen av levometadon kan behöva ökas till följd av interaktioner och/eller enzyminduktion som orsakas 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, om nödvändigt.

För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

Avbrytande av behandlingen

Behandlingen ska avbrytas vid otillräcklig effekt eller om patienten inte tolererar den. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandling skall avslutas, bör dosen reduceras gradvis. 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

Dosminskning rekommenderas hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas vid användning av levometadon hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om glomerulär filtrationshastighet är 10-50 ml/min och till minst 36 timmar om glomerulär filtrationshastighet är lägre än 10 ml/min.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för levometadon för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Levopidon är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Levopidon är endast avsett för oral användning och får inte injiceras.

4.3 Kontraindikationer

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

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.

Barn är känsligare än vuxna vilket gör att förgiftning kan inträffa vid mycket låga doser. För att undvika oavsiktligt intag av levometadon hos barn skall levometadon, i de fall där det tas hemma, förvaras på ett säkert ställe utom räckhåll för barn.

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende): I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologiskt 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 drogmissbruk, hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtida opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. 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 sömnapné bör en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

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

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner och andra kraftigt sederande och psykoaktiva läkemedel kan öka både effekten och biverkningar av levometadon och bör därför undvikas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande 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).

Samtidig behandling med narkotiska antagonist 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. Patienterna 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- och 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 bryts ned i levern), astma eller nedsatt lungvolym (det kan ge hämrad andningsreflex och ökat luftvägsmotstånd), urinrörsförträngning eller prostataförstoring (det kan orsaka urinretention) (se avsnitt 4.2).

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.

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).

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

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.

Levopidon är endast avsett för oral användning. Missbruk genom intravenös administrering av Levopidon kan orsaka allvarliga biverkningar såsom sepsis, flebit eller lungemboli.

Levopidon innehåller hjälpämnet metylparahydroxibensoat (E 218) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Levopidon innehåller hjälpämnet glycerol (E 422). Om levometadondosen behöver tas som flera flaskor som ger en total volym över 55 ml lösning, skulle det totala intaget av glycerol per dos överstiga 10 g. Detta kan orsaka huvudvärk, magbesvär och diarré.

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 skall levometadon, i de fall där det tas hemma, förvaras på ett säkert ställe utom räckhåll för barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

P-glykoprotein-hämmare:

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).

Konsekvenserna 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, itraconazol, ketokonazol, fluvoxamin, 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 erhåller underhållsbehandling med levometadon bör man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationen av R-metadon genom hämning av CYP2D6.

Produkter 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, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) verkar kunna sänka serumnivåerna av levometadon. När ritonavir administrerats ensamt har man observerat en

fördubbling av AUC för levometadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalogue) ökar efter användning av levometadon vid både oral och intravenös administrering av zidovudin. Detta 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 toxicitet orsakat av zidovudin. Det kan därför vara nödvändigt att reducera dosen av zidovudin.

Didanosin och stavudin:

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

Abakavir:

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

Levometadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via detta enzym. Dessa produkter inkluderar, men är inte begränsade till, tricykliska antidepressiva (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 pro-drug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en aktiv metabolit, endoxifen, som bildas via CYP2D6 och som bidrar väsentligt till effekten av tamoxifen. Hämning av CYP2D6 av levometadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister:

Naloxon och naltrexon motverkar effekten av levometadon och orsakar 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 CNSdepressiva effekten; därför kan det vara nödvändigt att reducera dosen av det ena eller båda läkemedlen. Dosering 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 symptom på andningsdepression. Dos Anpassning måste därför ske med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

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

Propulsionsdämpande läkemedel:

Samtidig användning av levometadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxilat) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioida smärtstillande medel, i kombination med antikolinerga medel, kan åstadkomma svårartad förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsbehandling.

QT-förlängning:

Levometadon bör inte kombineras med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner), antidepressiva medel (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hämmare:

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Levometadon skall ej kombineras med MAO-hämmare eller administreras inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

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.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av levometadon under graviditet måste vara strikt indicerat och åtföljas av lämplig övervakning, helst på en specialiserad vårdenheter.

Levometadon passerar placentarbarriären. Kronisk användning under graviditet kan leda till tillväxning och beroende hos fostret samt till abstinenssymtom, andningsdepression och låg kroppsvikt hos det nyfödda barnet. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Begränsade humandata från användning av levometadon under graviditet visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar.

Adekvat substitution och förebyggande av abstinenssymtom under graviditet måste säkerställas för att minimera skador på fostret. Dosökning kan vara nödvändig på grund av enzyminduktion under graviditet. Med tanke på fostrets välbefinnande kan det vara tillrådligt att dela upp den dagliga dosen för att förhindra höga maximala plasmakoncentrationer och för att kompensera den accelererade nedbrytningen av levometadon och på så sätt förhindra abstinenssymtom. Dosreduktion eller utsättande av läkemedel under graviditet måste alltid utföras under noggrann övervakning av modern och endast efter en strikt risk/nytta-bedömning. Generellt bör inte patienten avgiftas, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan. Om möjligt bör levometadondosen reduceras strax före och under förlossningen p.g.a. risken för neonatal andningsdepression. Dosjusteringar (särskilt dosreduktion) kan vara nödvändiga inom 1-2 veckor postnatal.

En QT-förlängande effekt efter maternell levometadon exponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm.

Amning

Levometadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk, och den genomsnittliga mjölk/plasma-kvoten är 0,8.

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 bröstmjölk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade

spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Fertilitet

Levometadon verkar inte försämra human kvinnlig fertilitet.

Studier på män under underhållsbehandling med metadon har visat att metadon minskar serumtestosteronnivåerna och markant minskar ejakulatvolymen och spermiernas rörlighet. Antalet spermier hos män som behandlats med metadon var dubbelt så många som hos kontroller. Detta återspeglar emellertid bristen på utspädning av sädesvätska. Effekten av metadon eller levometadon på manlig fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levometadon påverkar den psykomotoriska förmågan tills patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän patienten är stabil och inte uppvisat några tecken på missbruk de senaste 6 månaderna. När patienten är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar från person till person, och ska bedömas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av levometadon är i huvudsak desamma som för andra opioider. Vanligast är illamående och kräkningar som drabbar cirka 20 % av patienterna som genomgår levometadonbehandling i öppenvård, där medicinkontrollen ofta är otillräcklig.

Den allvarligaste biverkningen av levometadon är andningsdepression, som kan uppträda under stabiliseringsfasen. Andningsstillestånd, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar presenteras enligt frekvens och organsystem. Dessa biverkningar är mer frekventa hos icke opioidtoleranta individer. 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).

Organsystem	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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga	Sedering 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.
Blodkärll	Mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Lungödem, andningssvikt Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Illamående, kräkningar Förstoppning Muntorrhet, glossit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallvägsdyskinesi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga	Övergående hudutslag, svettningar Pruritus, urtikaria, andra hudutslag och mera sällan blödande urtikaria
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 Mindre vanliga	Trötthet 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 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet 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 från 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.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Överdoser karakteriseras dessutom av andningsdepression (Cheyne-Stokes andning, cyanos), extrem trötthet som kan utvecklas till minskat 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 kärvolym 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 medvetlöshet. Administrering av en antagonist till patienter som är fysiskt beroende av narkotika kommer att ge akuta abstinenssymtom. Användning av antagonister till dessa patienter skall om möjligt undvikas och reserveras för fall av allvarlig andningsdepression. Administreringen bör ske med stor försiktighet.

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 å andra sidan kronisk användning av oralt levometadon leda till tolerans som blockerar effekten av 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 enkeldos. 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 upp till 75 timmar. Förutom de typiska opioideffekterna såsom sedation, 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

Distributionsvolymen är relativt stor, 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.

Den terminala halveringstiden i plasma är föremål för betydande individuell variation (mellan 14 och 55 timmar). Den ökar med behandlingens längd, hos äldre och hos patienter med kroniska leversjukdomar.

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

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/navelsträngsblodet 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 råttor och möss har inte påvisat någon karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet

Levometaan har inte studerats tillräckligt. Höga doser av metadon orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, där de flesta rapporter omfattade exencefali och defekter i det centrala nervsystemet. Neuralrörsdefekter i cervikalregionen finns i enstaka fall rapporterade hos möss. Utebliven stängning av neuralröret sågs hos kycklingembryo. Metadon var inte teratogent hos råttor och kanin. Hos råttor fann man mindre kullstorlek samt ökad dödlighet, hämning av tillväxten, neurologiska beteendeeffekter och minskad vikt av hjärnan hos avkomman. Minskad benbildning i fingrarna, bröstbenet och skallbenet sågs hos möss samt ett lägre antal foster per kull.

Hos råttor resulterade 5-dagars administrering av metadon 20 mg/kg/dag i viktminskning av prostata, sädesblåsan och testiklarna. Avkomman från metadonbehandlade hannar (upp till 38 mg/kg/dag) visade ökad neonatal mortalitet (upp till 74 %).

Oral metadonadministrering till råttor från graviditetsdagarna 14 till 19 ledde till en signifikant minskning av testosteronnivåerna i blodet hos den manliga avkomman (antagonisering med naloxon möjlig).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E 218)

Betainhydroklorid

Glycerol (E 422)

Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg: 30 månader

10-75 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml bruna plastflaskor (PET) med blå, säkerhetsförsegling och barnskyddande skruvlock (PP).

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 7 flaskor.

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
NO-1086 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.09.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2023