

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levomepromazine Orion 25 mg tabletit
Levomepromazine Orion 50 mg tabletit
Levomepromazine Orion 100 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levomepromazine Orion 25 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää levomepromatsiinimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg levomepromatsiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Jokainen tabletti sisältää 43 mg laktoosia (monohydraattina).

Levomepromazine Orion 50 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää levomepromatsiinimaleaattia määrän, joka vastaa 50 mg levomepromatsiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Jokainen tabletti sisältää 86 mg laktoosia (monohydraattina).

Levomepromazine Orion 100 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää levomepromatsiinimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg levomepromatsiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Jokainen tabletti sisältää 171 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

25 mg tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ORN 16, Ø 7 mm.

50 mg tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ORN 235, Ø 9 mm.

100 mg tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen jakourteellinen tabletti, Ø 12 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- skitsofrenia ja muut psykoosit.
- vaikeat kiputilat joko yksinään tai yhdessä sopivien kipulääkkeiden kanssa

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Skitsofrenia ja muut psykoosit: Vuorokausiannosta suurennetaan asteittain; tavanomainen aloitusannos suun kautta on 25–50 mg vuorokaudessa. Tavanomainen hoitoannos on 75–250 mg vuorokaudessa.

Koska levomepromatsiinin metaboliassa on suuria yksilöllisiä eroja, suuremmat annokset voivat olla aiheellisia. Annoksen suurentaminen yli 400 mg:aan vuorokaudessa ei kuitenkaan yleensä merkitsevästi paranna tehoa.

Vaikeat kiputilat

Hoito aloitetaan annoksella 25–75 mg/vuorokaudessa ja annosta suurennetaan asteittain. Suurin suositeltu annos avohoidossa on 150 mg ja sairaalassa 300 mg.

Iäkkäät potilaat

Pienintä tehokasta annosta tulisi käyttää ja annosta suurentaa asteittain, koska iäkkäät potilaat ovat huomattavasti alttiimpia levomepromatsiinin haittavaikutuksille (ks. myös kohta 4.4).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta: Pienintä tehokasta annosta tulisi käyttää ja annosta suurentaa asteittain (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Koska perinteisillä psykoosilääkkeillä tapahtuvan hoidon jälkeen saattaa ilmetä ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja tardiivia dyskinesiaa, levomepromatsiinin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille.

Vaihdettaessa Levomepromazine Orion -valmisteesta toisen valmistajan levomepromatsiini-valmisteeseen, on varmistettava käytetyn annoksen vastaavuudesta.

Antotapa

Tabletit otetaan täyden vesilasillisen kanssa. Levomepromazine Orion voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- feokromosytooma
- luuytimen toiminnanhäiriöt, aiempi agranulosytoosi mukaan lukien
- aivovamma tai voimakkaasti alentunut tajunnan taso (esim. lääkemyrkytys)
- maligni neuroleptisyndrooma
- alkoholin nauttiminen levomepromatsiinihoidon aikana
- *myasthenia gravis*

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levomepromatsiinin käyttöä ei suositeta lapsille ja nuorille.

Verenkuva tulisi määrittää ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana, koska levomepromatsiinihoidon aikana on todettu leukosytoosia ja agranulosytoosia.

Dopamiinireseptoriantagonistien käyttöön on liittynyt potentiaalisesti hengenvaarallinen neurologinen sairaus nimeltä maligni neuroleptisyndrooma. Tämän kliinisiä merkkejä ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, mielentilan muutokset ja autonominen instabiliteetti (epävakaa sydämen syke tai verenpaine, takykardia, diaforeesi ja sydämen rytmihäiriöt). Levomepromatsiinihoito on lopetettava välittömästi, jos korkeaa kuumetta esiintyy.

Neuroleptit saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. Kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ja äkkikuolemia on ilmoitettu (ks. myös kohta 4.8). Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, synnynnäinen tai suvussa esiintynyt pitkä QT-oireyhtymä tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. myös kohta 4.5). Elektrolyyttihäiriöt (hypokalemia ja hypomagnesemia) lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden vaaraa ja ne on korjattava ennen fentiatsiinihoidon aloitusta ja myös hoidon aikana (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, munuaisten toiminnanhäiriö, sydämen, kilpirauhasen tai keuhkojen vajaatoiminta, aivohalvaus, diabetes, korkea ikä tai epilepsia, on noudatettava huomattavaa varovaisuutta ja pyrittävä pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Laskimoveritulppatapauksia on raportoitu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen levomepromatsiinihoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Aloitettaessa levomepromatsiinihoito jollekin muulle fentiatsiiniiryhmän antipsykootille yliherkälle potilaalle on ensiannoksen jälkeiseen tarkkailuun kiinnitettävä ristiallergiavaaran vuoksi erityistä huomiota.

Levomepromatsiini voi olla haitallinen antikolinergiselle vaikutukselle herkille potilaille, kuten iäkkäille ja sulkukulmaglaukoomaa tai eturauhasen liikakasvua sairastaville, sekä parkinsonismipotilaille.

Levomepromazine Orion -tablettien verenpainetta alentava vaikutus on otettava huomioon annettaessa lääkettä huonokuntoisille, iäkkäille tai sydämen vajaatoimintaa tai muita sydänsairauksia sairastaville potilaille. Suuria annoksia saavia potilaita on pidettävä vuoteessa.

Levomepromatsiinin käyttö suhteellisen tai absoluuttisen suurina annoksina voi aiheuttaa extrapyramidaalisia häirtäviä vaikutuksia. Muiden antipsykoottisten lääkkeiden tavoin levomepromatsiinin käyttöön on liittynyt pysyviä dyskinesioita. Tardiivi dyskinesia saattaa kehittyä pitkäaikaishoidossa, mahdollisesti suhteessa kumulatiiviseen kokonaisannokseen, mutta se voi kehittyä lääkeshoidon lopettamisen jälkeenkin. Tyypillisiä oireita ovat rytmiset, tahattomat kielen, kasvojen, suun tai leuan liikkeet, joihin joskus liittyy raajojen tahattomia liikkeitä. Oireet saattavat kestää useita kuukausia tai vuosia, ja joillakin potilailla oireet voivat jäädä pysyviksi. Ensimmäisten tardiiviin dyskinesiaan viittaavien merkkien ilmaantuessa hoidon jatkamisesta koituvat hyödyt tulee arvioida huolellisesti suhteessa pysyvän tardiivin dyskinesian kehittymisen riskiin. Jos hoidon jatkaminen on välttämätöntä, on muistettava, että antipsykoottinen lääkitys saattaa peittää dyskinesian oireita.

Fentiatsiinihoito on syytä lopettaa vähitellen.

Alkoholin käyttöä on syytä välttää levomepromatsiinihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Suun kuivuminen voi pitkäaikaishoidossa aiheuttaa hammas- ja limakalvovaurioita. Siksi hampaat on harjattava fluorihammastahnalla vähintään kahdesti vuorokaudessa.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä, on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Levomepromazine Orion -valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Apuaineet

Levomepromazine Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Levomepromatsiini voimistaa muitten aineitten, kuten alkoholin, opioidien, sedatiivien, antidepressanttien, unilääkkeitten ja antihistamiinien, keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Levomepromatsiiniannoksen ylittäminen ja samanaikainen alkoholin käyttö voi johtaa hengenvaaralliseen myrkytystilaan.

Levomepromatsiinia saavilla potilailla adrenaliini saattaa aiheuttaa käänteisreaktion ja laskea verenpainetta. Levomepromatsiini yleensä voimistaa verenpainetta laskevien lääkkeitten vaikutusta, mutta se voi myös heikentää guanetidiinin, metyyliidopan ja klonidiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Yhteiskäyttöä muiden QT-aikaa pidentävien (esim. tioridatsiini, moksifloksasiini, erytromysiini, metadoni, meflokiini, sertindoli, trisykliset masennuslääkkeet, litium, sisapridi) sekä elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien (esim. diureetit) lääkkeiden kanssa on vältettävä.

Dopamiinireseptoriagonistien (esim. bromokriptiini, kabergoliini) ja levodopan yhteiskäyttöä on vältettävä.

Psykoosilääkkeiden ja litiumin yhteiskäyttö saattaa lisätä neurotoksisten haittavaikutusten riskiä.

Levomepromatsiini voimistaa muitten antikolinergisten aineitten vaikutuksia ja voi mahan ja suolen tyhjenemistä hidastaessaan vaikuttaa muitten aineitten imeytymiseen.

Koska levomepromatsiini metaboloituu sytokromi P450 2D6 -entsyymien välityksellä, voivat levomepromatsiini ja samaa metaboliatietä käyttävät lääkkeet häiritä toistensa metaboliaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Levomepromatsiini saattaa estää näiden lääkeaineiden metaboliaa ja päinvastoin. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. kinidiini, antidepressiivit, venlafaksiini, fluoksetiini, paroksetiini, kodeiini ja klomipramiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaista turvallisuutta ei ole osoitettu. Tietoja levomepromatsiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on niukasti. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi reproduktiotoksisuuden määrittämiseksi (ks. kohta 5.3). Levomepromatsiini läpäisee istukan. Haloperidolilla tehdyissä tutkimuksissa käyttö rotilla ja kaneilla tiineyden loppuvaiheessa aiheutti negatiivisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiseen ja motoriseen kehittymiseen. Näiden vaikutusten ilmaantumista kaikkien dopamiinia salpaavien lääkkeiden käytön yhteydessä ei voida sulkea pois. Levomepromatsiinia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on käytettävä pienintä tehokasta annosta, jos hoito on välttämätön ja kun hyöty äidille on arvioitu suuremmaksi kuin lapseen kohdistuva riski.

Psykoosilääkkeille (myös Levomepromazin Orion-valmisteelle) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Turvallisuutta imetyksen aikana ei ole osoitettu. Levomepromatsiini erittyy äidinmaitoon. Naisia on neuvottava välttämään imettämistä levomepromatsiinihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levomepromatsiini aiheuttaa sedaatiota ja motorisen suorituskyvyn heikkenemistä. Erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana levomepromatsiinia saavien potilaitten kyky ajaa moottoriajoneuvoa ja suoriutua muista erityistä tarkkaavaisuutta vaativista tehtävistä on heikentynyt. Hoidon jatkuessa sedatoivaa vaikutusta kohtaan kehittyy kuitenkin toleranssi.

4.8 Haittavaikutukset

Levomepromatsiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat ortostaattinen hypotonia, huimaus ja pyöräytyminen. Ne ilmenevät yleensä hoidon alkuvaiheessa ja häviävät hoitoa jatkettaessa.

Erityisesti hoidon alkuvaiheessa levomepromatsiini aiheuttaa sedaatiota ja väsymystä, joille kehittyy ensimmäisten hoitoviikkojen kuluessa toleranssia.

Levomepromatsiinin käyttö voi aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, kuten akuutteja dystonioita, akatisiaa, parkinsonismin kaltaisia oireita, tardiivia dyskinesiaa, perioraalista treemoria ja pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää sekä antikolinergisiä haittoja, kuten suun kuivumista, virtsaretentiota, akkommodaatiovaikeutta, sykkeen nousua, ummetusta, sulkukulmaglaukooman akutisoitumista, impotenssia ja muistihäiriöitä. Se salpaa myös alfa-reseptoreita ja voi aiheuttaa priapismia ja ejakulaatiovaikeuksia.

Levomepromatsiini voi aiheuttaa dopamiinialpauksesta johtuvaa hyperprolaktinemiaa ja siihen liittyviä kuukautishäiriöitä, rintojen kasvua ja gynekomastiaa. Muitten sedatiivisten aineitten tavoin levomepromatsiini aiheuttaa libidon muutoksia ja viivästyttää orgasmia.

Levomepromatsiiniyliherkkyydestä johtuvia iho-oireita (lähinnä nokkosrokko, dermatiitti, kutina) ilmenee runsaalla 5 %:lla potilaista. Osalle potilaista levomepromatsiini aiheuttaa näkyvän valon ja UVA-aallonpituuksien valoyliherkkyyttä.

Antipsykootit aiheuttavat lievää leukosytoosia tai leukopeniaa 30 %:lle hoidetuista. Vakavat verimuutokset, kuten agranulosytoosi ja aplastinen anemia, ovat levomepromatsiinilla hyvin harvinaisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$),

Yleiset ($\geq 1/100$, $<1/10$),

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$),

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$),

Hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen tai yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen tai hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lievä leukosytoosi tai leukopenia		Agranulosytoosi, aplastinen anemia	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Glukoositoleranssin muutokset, ruokahalun muutokset, painonnousu	
Hermosto	Huimaus, pyöräytyminen, sedaatio, väsymys, perioraalinen treemori ja		Muistihäiriöt, akuutti dystonia, maligni neuroleptisyndrooma, kouristuskynnyksen aleneminen (muilla kuin epileptikoilla)	

	tardiivi dyskinesia (pitkäaikaishoito), parkinsonismi, akatisia		kouristusriski on hyvin pieni)	
Silmät		Akkomodaatiovaikeus	Sulkukulmaglaukooman akutisoituminen, mykiön ja sarveiskalvon samentumat (suuri annos/ pitkäaikaishoito)	
Sydän	Sykkeen nousu		Rytmihäiriöt (suurilla annoksilla), QT-ajan pidentyminen, selittämätön äkkikuolema, sydänpysähdys, kääntyvien kärkien takykardia, kammioarytmia (VF, VT)	
Verisuonisto	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio			
Ruuan sulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ummetus		
Maksa ja sappi			Hepatiitti, johon liittyy staasityyppinen ikterus	
Iho ja ihonalainen kudokset	Allergiset iho-oireet (lähinnä nokkosrokko, dermatiitti, kutina), valoyliherkkyys		Hirsutismi	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitus oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat		Hyperprolaktinemia, kuukautishäiriöt, rintojen kasvu, gynekomastia	Libidon muutokset, impotenssi, priapismi, ejakulaatiovaikeus, orgasmin viivästyminen	

Suun kuivuminen voi pitkäaikaishoidossa aiheuttaa hammas- ja limakalvovaurioita.

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Hypotermiaa on esiintynyt psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Levomepromatsiinin hengenvaarallinen kerta-annos aikuiselle on noin 1 g. Yliannostuksen oireita ovat vaikea keskushermoston lama ja vähäisemmässä määrin muut yllä esitetyt haitat. Hoito on oireenmukainen. Lääkehiili, mahahuuhtelu ja mahdollisesti suolenhuuhtelu estävät imeytymistä. Elektrolyytti- ja happo-emästasapainon häiriöt on hoidettava aktiivisesti. Kouristuksiin annetaan diatsepaamia (10–20 mg i.v.), ekstrapyramidaalioireisiin biperideeniä (2–5 mg i.m. tai hitaasti i.v.) ja hypotensioon dopamiinia tai noradrenaliinia. Adrenaliinia ei saa käyttää. Hemodialyysistä ja hemoperfuusiosta ei ole hyötyä. Jos yliannos on suuri ja potilas on tajuton, jatkuva EKG-valvonta on aiheellinen, koska yliannos voi aiheuttaa vaikeita kammioperäisiä rytmihäiriöitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, Alifaattiset fentiatsiinit.
ATC-koodi: N05AA02

Levomepromatsiini on fentiatsiinin alifaattinen johdos. Se salpaa dopamiinin D₂-reseptoreita ja ilmeisesti tähän perustuen vaikuttaa antipsykoottisesti ja vähentää spontaania aktiivisuutta ja aggressiivisuutta. Levomepromatsiini on myös antiemeettinen, anksiolyyttinen ja huomattavan sedatiivinen. Se salpaa D₁-, H₁-, α₁-, muskariini- ja serotoniinireseptoreita. Lisäksi levomepromatsiini on yksinäänkin analgeettinen. Vaikeissa kiputiloissa sillä voidaan vähentää opioidien tarvetta ja lievittää opioidien aiheuttamaa pahoinvointia.

5.2 Farmakokinetiikka

Levomepromatsiini imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta, mutta alkureitin metabolian vuoksi sen biologinen hyötösuus on noin 50 %. Levomepromatsiinin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–4 tunnissa suun kautta annostelusta ja 30–90 minuutissa lihakseen annostelusta. Levomepromatsiini läpäisee istukan ja erittyy maitoon. Se kertyy kudoksiin ja sen jakaantumistilavuus on 23–42 l/kg. Levomepromatsiini erittyy virtsaan demetyloituneina ja sulfoksidoituneina osittain aktiivisina metaboliitteina. Sen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on yleensä 15–30 tuntia, mutta voi olla jopa kolme vuorokautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus ja toistuvien annosten aiheuttama toksisuus

Akuuttia toksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

In vitro tutkimustuloksia levomepromatsiinin mutageenisuudesta tai karsinogeenisuudesta eläimillä ei ole. Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa on esiintynyt viitteitä fentiatsiinien aiheuttamista rintarauhasen kasvaimista, jotka johtuvat veren prolaktiinipitoisuuden noususta. Neuroleptit saattavat suurentaa seerumin prolaktiinipitoisuuksia myös ihmisellä.

Reproduktiotoksisuus

Levomepromatsiini ei ole ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin rotille subkutaanisesti 15–50 mg/kg/päivä suuruisin annoksin. Vastasyntyneen epämuodostumia on kuitenkin raportoitu ihmisellä, joskin harvoin. Levomepromatsiini on heikentänyt kuitenkin fertilitettä, kun sitä on annettu koiras- ja naarasrotille 50 mg/kg päivässä annoksin.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Fentiatsiinien tiedetään salpaavan hERG-kaliumkanavia mikromolaarisina pitoisuuksina. Nämä kanavat vastaavat sydämen aktiopotentiaalin repolarisaatiosta ja salpaus voi johtaa kääntyvien kärkien takykardian tyyppisiin rytmihäiriöihin. Suoraa näyttöä levomepromatsiinin salpaavasta vaikutuksesta hERG-välitteisiin virtoihin ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Glyseroli (85 %)
Talkki
Magnesiumstearaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi C)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, HDPE-kierrekorkki.
25 mg ja 50 mg: 30, 50, 84 ja 100 tablettia.
100 mg: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg: 24814
50 mg: 24815
100 mg: 24816

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 toukokuu 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 helmikuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Levomepromazine Orion 25 mg tabletter
Levomepromazine Orion 50 mg tabletter
Levomepromazine Orion 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levomepromazine Orion 25 mg tabletter

En tablett innehåller: levomepromazinmaleat motsvarande 25 mg levomepromazin
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 43 mg laktos (som monohydrat).

Levomepromazine Orion 50 mg tabletter

En tablett innehåller: levomepromazinmaleat motsvarande 50 mg levomepromazin
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 86 mg laktos (som monohydrat).

Levomepromazine Orion 100 mg tabletter

En tablett innehåller: levomepromazinmaleat motsvarande 100 mg levomepromazin
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 171 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

25 mg tablett

Vit eller nästan vit, platt med fasad kant, brytskåra och märkt ORN 16, diameter: 7 mm.

50 mg tablett

Vit eller nästan vit, platt med fasad kant, brytskåra och märkt ORN 235, diameter: 9 mm.

100 mg tablett

Vit eller nästan vit, platt med fasad kant, brytskåra, diameter: 12 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- schizofreni och andra psykoser
- för behandling av svåra smärtor, antingen som enda behandling eller i kombination med analgetika

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Schizofreni och andra psykoser: Den dagliga dosen bör ökas gradvis. Den vanligaste begynnelse dosen är 25 till 50 mg dagligen. Den vanliga dagliga dosen är 75 till 250 mg. På grund av de stora individuella skillnaderna i metabolismen av levomepromazin, kan högre doser vara indicerat. Att öka dosen över 400 mg dagligen innebär dock inte någon större effektökning

Vid svår smärta

Dosen skall ökas gradvis och begynnelse dosen bör vara 25 till 75 mg dagligen. Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 150 mg för patienter som inte är inlagda och 300 mg för patienter som är inlagda på sjukvårdsavdelning.

Äldre patienter

Den lägsta effektiva dosen och gradvisa dosökningar bör eftersträvas, eftersom äldre patienter kan vara betydligt mer känsliga mottagliga till de biverkningar som förknippas med levomepromazin (se även avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens eller njurinsufficiens: Den lägsta effektiva dosen och gradvisa dosökningar bör eftersträvas (se även avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Med tanke på risken för extrapyramidala biverkningar och tardiv dyskinesi efter behandling med klassiska antipsykotika, rekommenderas inte levomepromazin för barn och ungdomar under 18 år. Vid byte från Levomepromazine Orion till en annan tillverkarens levomepromazin-läkemedel, bör det kontrolleras att doserna är ekvivalenta.

Administreringsätt

Tabletten bör tas med ett helt glas vatten. Levomepromazine Orion kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- feokromocytom
- benmärgsfunktionssjukdomar inklusive tidigare agranulocytos
- hjärnskada eller allvarligt minskad medvetandegrad (t.ex. i fall av narkotikarelaterad förgiftning)
- malignt neuroleptikasyndrom
- alkoholkonsumtion under levomepromazin-behandling
- *myasthenia gravis*

4.4 Varningar och försiktighet

Levomepromazin rekommenderas inte för barn eller ungdomar.

Det rekommenderas att utföra blodstatusbedömning före behandling och regelbundet under behandling, eftersom leukocytos och agranulocytos har observerats under behandling med levomepromazin.

Ett potentiellt dödligt symtomkomplex, kallat malignt neuroleptikasyndrom (NMS), har förknippats med dopaminreceptorantagonister. De kliniska tecknen på NMS är hyperpyrex, muskelstelhet, ändrat mentalt tillstånd och tecken på autonom instabilitet (ojämn puls eller blodtryck, takykardi, diafores och störningar i hjärtrytmen). Om hyperpyrex skulle inträffa skall behandlingen omedelbart upphöra.

Neuroleptika kan förlänga QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Fall av *torsade de pointes* samt plötslig död har rapporterats (se även avsnitt 4.8). Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med uttalad bradykardi, med ärftlig form av förlängning av QT-intervallet, samt hos patienter med samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se även avsnitt 4.5).

Elektrolytstörningar (hypokalemi och hypomagnesemi) ökar risken för maligna arytmier och bör korrigeras innan fentiazin-behandling påbörjas och även under behandlingen (se även avsnitt 4.5, 4.8, och 4.9).

Vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, njurinsufficiens eller hjärtsvikt, hypotyreoos eller nedsatt lungfunktion, strokepatienter, patienter med diabetes, äldre patienter eller patienter med epilepsi, bör stor försiktighet iaktas och den lägsta effektiva dosen bör eftersträvas.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med levomepromazin och preventiva åtgärder bör vidtas.

Samtidig administrering av andra antipsykotika bör undvikas.

Vid start av levomepromazin-behandling till en patient som är överkänslig mot ett annat fentiazin-antipsykotikum, bör särskild uppmärksamhet iaktas efter den första dosen på grund av risken för korsallergi.

Levomepromazin kan vara skadligt för patienter som är känsliga för en antikolinerg effekt, till exempel äldre patienter eller patienter med glaukom med slutna kammarvinkel, prostatahyperplasi eller parkinsonism.

Den hypotensiva effekten av Levomepromazine Orion tabletter bör tas i beaktande vid administrering till försvagade patienter, äldre patienter eller patienter med hjärtsvikt eller någon annan hjärtsjukdom. Patienter som får stora doser bör stanna i sängläge.

Användning av levomepromazin vid relativt eller absolut höga doser kan orsaka extrapyramidala biverkningar. Liksom andra antipsykotika, har användningen av levomepromazin satts i samband med oåterkallelig dyskinesi. Tardiv dyskinesi kan utvecklas vid långtidsbehandling, eventuellt i proportion till den ackumulerade dosen, eller det kan utvecklas även efter avslutad läkemedelsbehandling. Typiska symtom är rytmiska, ofrivilliga rörelser i tunga, ansikte, mun eller käkar, ibland förenad med ofrivilliga rörelser i armar och ben. Symptomen kan pågå i flera månader eller år, och hos vissa patienter kan de bli kroniska. Efter uppkomsten av de första tecknen som tyder på tardiv dyskinesi, bör fördelarna med fortsatt behandling vägas noga mot risken att utveckla en irreversibel tardiv dyskinesi. Om det är nödvändigt att fortsätta behandlingen, måste man komma ihåg att antipsykotika kan maskera symtom på dyskinesi.

Fentiazin-behandling bör utsättas gradvis.

Användning av alkohol bör undvikas under levomepromazin-behandling (se avsnitt 4.5).

Muntorrhet kan vid långtidsbehandling ge tand- och munslemhinneskador. Tänderna bör därför noggrant borstas med fluortandkräm åtminstone 2 gånger per dag.

Ökad mortalitet bland äldre med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre personer med demens som behandlas med antipsykotika löper en liten ökad risk att dö jämfört med dem som inte behandlas. Det finns inte tillräckligt med data för att ange omfattningen av denna risk och orsaken till den ökade risken är inte känd.

Levomepromazine Orion är inte indicerat för behandling av demens-relaterade beteendestörningar.

Hjälpämnen

Levomepromazine Orion innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levomepromazin förstärker de dämpande effekter på centrala nervsystemet som andra ämnen, som till exempel alkohol, opioider, sedativa, antidepressiva, sömnmedel och antihistaminer, har. Att överskrida rekommenderad dos av levomepromazin och samtidigt använda alkohol kan resultera i dödlig förgiftning.

Hos patienter som får levomepromazin kan adrenalin orsaka en omvänd reaktion och sänka blodtrycket. Levomepromazin potentierar oftast effekten av antihypertensiva medel, men det kan också försvaga den blodtryckssänkande effekten av guanetidin, metyldopa och klonidin.

Man ska undvika samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. thioridazin, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, sertindol, tricykliska antidepressiva, litium eller cisaprid). Dessutom bör man undvika samtidig behandling med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar (t.ex. diuretika).

Samtidig användning med dopaminreceptoragonister (t.ex. bromokriptin, kabergolin) och levodopa bör undvikas.

Att kombinera neuroleptika och litium kan öka risken för neurotoxiska biverkningar.

Levomepromazin potentierar effekten av andra antikolinergika och kan påverka absorptionen av andra ämnen eftersom levomepromazin påverkar ventrikeltömningen så att den sker mer sällan.

Eftersom levomepromazin metaboliseras av cytokrom P450 2D6 enzymet, kan levomepromazin och andra läkemedel med samma metaboliska väg störa varandras metabolism om de används samtidigt. Levomepromazin kan hämma metabolismen av dessa läkemedel och vice versa. Sådana läkemedel inkluderar kinidin, antidepressiva, venlafaxin, fluoxetin, paroxetin, kodein och klomipramin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid graviditet har inte fastställts. Det finns inga eller begränsade mängd data från användning av levomepromazin hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Levomepromazin passerar placenta. I studier på kanin och råtta med haloperidol under senare del av dräktigheten har beteenderubbningar påvisats inom inlärning och motorik. Det kan inte uteslutas, att dessa egenskaper finns hos samtliga substanser med dopaminreceptorblockerande förmåga. Levomepromazin bör inte användas under den första trimestern av graviditeten. Under den andra och den sista trimestern bör levomepromazin ges med lägsta effektiva dos och ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot risker för fostret.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Levomepromazine Orion) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller åtsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Säkerheten vid amning har inte fastställts. Levomepromazin utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor som ammar bör därför rådas att undvika amning under behandling med levomepromazin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levomepromazin ger trötthet och försämrar motoriken. Särskilt under de första veckorna av levomepromazin-behandlingen är patientens förmåga att köra och utföra andra uppgifter som kräver särskild uppmärksamhet nedsatt. Tolerans mot den lugnande effekten utvecklas dock under fortsatt behandling.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av levomepromazin är ortostatisk hypotoni, yrsel och svindel. De uppträder vanligtvis i början av behandlingen och försvinner vid fortsatt behandling.

Särskilt i början av behandlingen ger levomepromazin biverkningar i form av trötthet och utmattning, men tolerans mot detta utvecklas under de första veckorna av behandlingen.

Användning av levomepromazin kan orsaka extrapyramidala symtom såsom akut dystoni, akatysi, parkinsonism-liknande symtom, tardiv dyskinesi, tremor vid munnen och malignt neuroleptiskt syndrom, liksom antikolinerga biverkningar, såsom muntorrhet, urinretention, svårigheter med ögats ackommodationsförmåga, ökad hjärtfrekvens, förstoppning, glaukom med slutet kammavinkel, impotens och minnesstörningar. Den blockerar även alfa-receptorerna och kan orsaka priapism och utlösningssvårigheter.

På grund av dess dopaminblockerande effekt, kan levomepromazin orsaka hyperprolaktinemi och menstruationsrubbningsar, brösttillväxt och gynekomasti. Liksom andra lugnande medel, orsakar levomepromazin förändringar i libido och försenar orgasm.

Hudreaktioner (främst urtikaria, dermatit, klåda) på grund av överkänslighet till levomepromazin förekommer bland mer än 5 % av patienterna. Hos vissa patienter orsakar levomepromazin fotosensitivitet för synligt ljus och UVA våglängder.

Antipsykotika orsakar lätt leukocytos eller leukopeni hos 30 % av de behandlade patienterna. Allvarliga hematologiska förändringar, såsom agranulocytos och aplastisk anemi, är mycket sällsynta med levomepromazin.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga eller vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta eller mycket sällsynta	ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Mild leukocytos eller leukopeni		Agranulocytos, aplastisk anemi	
Immunsystemet				Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition			Förändringar i glukos tolerans, förändringar i aptit, viktökning	

Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, svindel, trötthet, utmattning, tremor runt munnen och tardiv dyskinesi (långtidsbehandling), parkinsonism, akatisi		Minnesstörningar, akut dystoni, maligt neuroleptikasyndrom, sänkning av kramptröskeln (bland dem som inte har epilepsi är kramptröskeln mycket låg)	
Ögon		Akkommodations-svårigheter	Akut stängd kammarvinkelglaukom, grumling av lins och hornhinnan (hög dos/långtidsbehandling)	
Hjärtat	Ökad hjärtfrekvens		Arytmier (vid höga doser), förlängt QT-intervall, oförklarlig plötslig död, hjärtstillestånd, <i>torsades de pointes</i> takykardi, ventrikulär arytm (VF, VT)	
Blodkärl	Hypotoni, ortostatisk hypotoni			
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning		
Lever och gallvägar			Hepatit med tillhörande gallstas	
Hud och subkutan vävnad	Allergiska hudsymtom (främst urtikaria, dermatit, klåda), ljuskänslighet		Hirsutism	
Njurar och urinvägar		Urinretention		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättnings syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Hyperprolaktinemi, mensstörningar, brösttillväxt, gynekomasti	Förändringar i libido, impotens, priapism, ejakulationssvårigheter, fördröjd orgasm	

Muntorrhet kan vid långtidsbehandling orsaka tand- och slemhinnor skador.

Fall av venös tromboembolisk sjukdom, inklusive fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel – okänd frekvens.

Hypotermi har förknippats med antipsykotiska läkemedel.

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

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En dödlig dos för en vuxen är ungefär 1 g. Symtom på överdosering är svår dämpning av centrala nervsystemet och, i mindre utsträckning, andra oönskade effekter som anges ovan. Behandlingen är symptomatisk. Medicinskt kol, magsköljning och eventuell tarmsköljning förhindrar absorption. Elektrolyt- och syra-bas balansstörningar måste behandlas aktivt. Krampanfall måste behandlas med diazepam (10 -20 mg iv), extrapyramidala symtom med biperiden (2-5 mg intramuskulärt eller som en långsam intravenös infusion) och hypotension med dopamin eller noradrenalin. Adrenalin skall inte användas. Hemodialys och hemoperfusion är inte till någon nytta. Om överdoseringen är stor och patienten är medvetslös, är kontinuerlig EKG-övervakning nödvändig eftersom överdosering kan orsaka allvarliga ventrikulära arytmier.

5. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, fentiazinderivat med alifatisk sidokedja. ATC-kod: N05AA02

Levomepromazin är ett alifatiskt fentiazinderivat. Den blockerar dopamin D2-receptorer och har uppenbarligen antipsykotisk aktivitet och minskar spontanaktivitet och aggression. Levomepromazin är också antiemetiskt, ångestdämpande och mycket lugnande. Det blockerar D1-, H1-, α 1-, muskarin- och serotoninreceptorer. Dessutom är levomepromazin analgetisk även när det användes ensamt. I svåra smärta det kan användas för att minska behovet av opioider och lindra opioidinducerat illamående.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levomepromazin absorberas lätt från mag-tarmkanalen men på grund av första-passage metabolism, är dess biotillgänglighet ca 50 %. Maximal levomepromazinkoncentration i serum uppnås 1-4 timmar efter oral administrering och 30-90 minuter efter intramuskulär administrering. Levomepromazin passerar placenta och utsöndras i mjölk. Det ackumuleras i vävnader och dess distributionsvolym är 23-42 liter/kg. Levomepromazin utsöndras i urinen som delvis aktiva demetylerade och sulfoxiderade metaboliter. Dess halveringstid är i allmänhet 15-30 timmar, men den kan vara upp till tre dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och upprepad dosering

Data från konventionella akuta studier och studier med upprepad dosering visar inte några särskilda risker för människa.

Mutagena och cancerframkallande egenskaper

Uppgifter om in vitro mutagenicitet eller karcinogenicitet av levomepromazin i djur finns inte tillgängliga. Studier på gnagare antyder att fentiaziner inducerar juvertumörer på grund av höga

plasmakoncentrationer av prolaktin. Neuroleptika ökar potentiellt koncentrationen av serum prolaktin även hos människa.

Reproduktionstoxicitet

Levomepromazin var inte teratogent hos råttor när det gavs subkutant 15-50 mg/kg/dag. Sällsynta fall av neonatala missbildningar har rapporterats hos människa. Hos råttor har levomepromazin nedsatt fertiliteten när det givits till hannar och honor vid dosnivån 50 mg/kg /dag.

Kardiovaskulär säkerhet

Fentiaziner är kända för att blockera hERG kaliumkanalerna vid mikromolära koncentrationer. Dessa kanaler är ansvariga för repolarisering av hjärtaktionspotentialen och blockeringen kan bidra till arytmier av Torsade de pointes-typ. Direkta bevis på levomepromazins inhiberande effekt på hERG strömmar saknas

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Glycerol (85 %)
Talk
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat (typ C)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE plastburkar. Skruvlock.
25 mg och 50 mg: 30, 50, 84 och 100 tabletter.
100 mg: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 24814
50 mg: 24815
100 mg: 24816

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 Maj 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 28 Februari 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.9.2020