

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levomepromazine Orion 5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää levomepromatsiinima-leaattia määrän, joka vastaa 5 mg levomepromatsiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 41 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, kupera tabletti, Ø n. 6 mm.

## 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 varmistuttava käytetyn annoksen vastaavuudesta.

## Antotapa

Tabletit otetaan täyden vesilasillisen kanssa. Levomepromazine Orion voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjän 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**

#### Pediatriset potilaat

Levomepromatsiinin käyttöä ei suositeta lapsille ja nuorille.

Verenkuvan 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 korkea 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 hypomagneemia) 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 fentiatsiiniyhdyntymän 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 haittavaikutuksia. 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 Levomepromazine 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 koneidenkäyttökykyyn**

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 pyöritys. 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, virtsaretenttiota, akkommodaatiovaikeutta, sykkeen nousua, ummetusta, sulkukulmaglaukooman akutisoitumista, impotenssia ja muistihäiriöitä. Se salpaa myös alfareseptoreita ja voi aiheuttaa priapismia ja ejakulaatiovaikeuksia.

Levomepromatsiini voi aiheuttaa dopamiinisalpauksesta 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 yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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 ravitus			Glukoositoleranssin muutokset, ruokahalun muutokset, painonnousu	
Hermosto	Huimaus, pyörrytys, sedaatio, väsymys, perioraalinen treemori ja tardiivi dyskinesia (pitkäaikaishoito), parkinsonismi, akatisia		Muistihäiriöt, akuutti dystonia, maligni neuroleptisyndrooma, kouristuskyvyn aleneminen (muilla kuin epileptikoilla 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			
Ruuansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Ummetus		
Maksa ja sappi			Hepatiitti, johon liittyy staasityyppinen ikterus	
Iho ja ihonalainen kudus	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](http://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-,  $\alpha$ 1-, muskariini- ja serotoniinireseptoreita. Lisäksi levomepromatsiini on yksinäänkin analgeettinen. Vaikeissa kiputiloissa sillä voidaan vähentää opioidien tarvetta ja lievittää opioidien aiheuttamaa pahoinvointia.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Levomepromatsiini imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta, mutta alkureitin metabolian vuoksi sen biologinen hyötyosuus 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.

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki.  
100 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

7608

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. elokuuta 1978  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.6.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levomepromazine Orion 5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller levomepromazinmaleat motsvarande 5 mg levomepromazin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktos 41 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit eller nästan vit, konvex tablett, Ø ca 6 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Schizofreni och andra psykoser
- Vid svåra smärttillstånd, antingen ensamt eller i kombination med lämpliga analgetika.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Schizofreni och andra psykoser: Dygnsdosen ökas gradvis; den vanliga orala begynnelse-dosen är 25–50 mg per dygn. Den vanliga behandlingsdosen är 75–250 mg per dygn. På grund av de stora individuella skillnaderna i metabolismen av levomepromazin, kan högre doser vara indicerade. Att öka dosen över 400 mg per dygn innebär dock inte någon större effektökning.

##### *Vid svåra smärttillstånd*

Behandlingen inleds med dosen 25–75 mg/dygn och dosen ökas gradvis. Den högsta rekommenderade dosen i öppenvård är 150 mg och i sjukhus 300 mg.

##### *Äldre patienter*

Den lägsta effektiva dosen bör användas och dosen ökas gradvis, eftersom äldre patienter är betydligt mera utsatta för biverkningar som är förknippade med levomepromazin (se även avsnitt 4.4).

##### *Lever- och njursvikt*

Den lägsta effektiva dosen bör användas och dosen ökas gradvis (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 tillverkares levomepromazin-preparat, ska det kontrolleras att doserna är ekvivalenta.

## Administreringsätt

Tabletterna 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 kraftigt nedsatt medvetandegrad (t.ex. läkemedelsförgiftning)
- malignt neuroleptikasyndrom
- alkoholkonsumtion under levomepromazinbehandling
- *myasthenia gravis*.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Pediatrisk population

Användning av levomepromazin rekommenderas inte för barn eller ungdomar. Blodstatusbedömning bör utföras innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen, eftersom leukocytos och agranulocytos har observerats under behandling med levomepromazin.

Användning av dopaminreceptorantagonister har förknippats med en potentiellt dödlig neurologisk sjukdom, så kallad malignt neuroleptikasyndrom. Kliniska tecken på detta är hyperpyrex, muskelstelhet, förändrat mentalt tillstånd och autonom instabilitet (ojämn puls eller blodtryck, takykardi, diafores och hjärtarytmier). Om hyperpyrex uppstår ska behandling med levomepromazin avbrytas omedelbart.

Neuroleptika kan förlänga QT-tiden på ett dosberoende sätt. Fall av *torsades de pointes* och plötsliga dödsfall har rapporterats (se även avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med signifikant bradykardi, hereditär eller i släkten förekommande långt QT-syndrom eller annan samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-tiden (se även avsnitt 4.5). Elektrolytstörningar (hypokalemi och hypomagnesemi) ökar risken för maligna arytmier och ska korrigeras innan behandling med fentiazin inleds och även under behandlingen (se även avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Vid behandling av patienter med leversvikt, nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, hypotyreoos eller nedsatt lungfunktion, stroke, diabetes, hög ålder eller epilepsi ska stor försiktighet iakttas och den lägsta effektiva dosen ska eftersträvas.

Fall av ventrombos har rapporterats i samband med användning av antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta har förvärvade riskfaktorer för ventrombos, ska alla möjliga riskfaktorer identifieras före och under behandlingen med levomepromazin och preventiva åtgärder ska vidtas.

Samtidig användning av andra antipsykotiska läkemedel ska undvikas.

Då behandling med levomepromazin inleds till en patient som är överkänslig mot ett annat antipsykotikum i fentiazingruppen ska särskild uppmärksamhet iakttas efter den första dosen på grund av risken för korsallergi.

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

Den hypotensiva effekten av Levomepromazine Orion ska tas i beaktande vid administrering av läkemedlet till försvagade patienter, äldre eller patienter med hjärtsvikt eller någon annan hjärtsjukdom. Patienter som får stora doser ska 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 bestående dyskinesier. Tardiv dyskinesi kan utvecklas vid långtidsbehandling, eventuellt i proportion till den kumulativa totaldosen, men 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 extremiteterna. Symtomen kan pågå i flera månader eller år, och hos vissa patienter kan symtomen bli bestående. Efter uppkomst av de första tecken som tyder på tardiv dyskinesi, ska 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.

En fentiazinbehandling ska sättas ut gradvis.

Användningen av alkohol ska undvikas under en levomepromazinbehandling (se avsnitt 4.5).

Muntorrhet kan vid långtidsbehandling orsaka tand- och munslimhinneskador. Därför ska tänderna borstas med en fluortandkräm minst 2 gånger per dygn.

#### Ökad mortalitet bland äldre med demens

Resultat från två stora uppföljningsstudier visade att äldre personer med demens som behandlas med antipsykotika har en något förhöjd dödlighetsrisk jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är inte tillräckliga för att noggrant kunna utvärdera riskens storlek, och orsaken bakom den förhöjda risken är okänd.

Levomepromazine Orion är inte indicerat för behandling av beteendestörningar associerade med demens.

#### Hjälpämnen

Levomepromazine Orion tablettorna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, 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 den depressiva effekten på det centrala nervsystemet hos andra läkemedel, såsom alkohol, opioider, sedativa, antidepressiva, sömnmiddel och antihistaminer. En överskriden levomepromazindos och samtidig användning av alkohol kan leda till ett livshotande förgiftningstillstånd.

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.

Samtidig användning med läkemedel som förlänger QT-tiden (t.ex. tioridazin, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, sertindol, tricykliska antidepressiva, litium, cisaprid) och läkemedel som orsakar elektrolytstörningar (t.ex. diuretika) ska undvikas.

Samtidig användning av dopaminreceptoragonister (t.ex. bromkriptin, kabergolin) med levodopa ska undvikas.

Samtidig användning av antipsykotiska läkemedel och litium kan öka risken för neurotoxiska biverkningar.

Levomepromazin potentierar effekten av andra antikolinerga medel och kan påverka absorptionen av andra ämnen eftersom mag- och tarmtömningen blir långsammare.

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 är bl.a. kinidin, antidepressiva medel, venlafaxin, fluoxetin, paroxetin, kodein och klomipramin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Säkerhet vid graviditet har inte fastställts. Det finns begränsad mängd data från användning av levomepromazin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Levomepromazin passerar placentan. I studier på kanin och råtta med haloperidol under den senare delen av dräktigheten, har negativa effekter orsakats på avkommans inlärning och motorikutveckling. Förekomsten av dessa effekter kan inte uteslutas i samband med användning av alla läkemedel med dopaminreceptorblockerande förmåga. Levomepromazin ska inte användas under den första graviditetstrimestern. Under den andra och tredje graviditetstrimestern ska den lägsta effektiva dosen användas om behandlingen är nödvändig och när fördelarna för modern har utvärderats vara större än riskerna som barnet utsätts för.

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 ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

##### Amning

Säkerhet vid amning har inte fastställts. Levomepromazin utsöndras i bröstmjölk. Kvinnor ska rådas att undvika amning under en behandling med levomepromazin.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Levomepromazin orsakar sederig och försvagar den motoriska prestationsförmågan. Särskilt under de första veckorna av behandling med levomepromazin är patientens förmåga att framföra fordon och förmåga att prestera i uppgifter som kräver uppmärksamhet nedsatt. Tolerans mot den sederande 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 orsakar levomepromazin sederig och trötthet. Tolerans mot dessa utvecklas under de första behandlingsveckorna.

Användning av levomepromazin kan orsaka extrapyramidala symtom såsom akuta dystonier, akatisi, parkinsonism-liknande symtom, tardiv dyskinesi, tremor vid munnen och malignt neuroleptiskasyndrom samt antikolinerga biverkningar, såsom muntorrhet, urinretention, ackommodationssvårigheter, ökad hjärtfrekvens, förstoppning, akut glaukom med slutna kammarvinkel, impotens och minnesstörningar. Den blockerar även alfa-receptorerna och kan orsaka priapism och ejakulationssvårigheter.

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

Hudreaktioner (främst urtikaria, dermatit, klåda) på grund av överkänslighet för levomepromazin förekommer bland drygt 5 % av patienterna. Hos vissa patienter orsakar levomepromazin ljuskänslighet 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.

Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

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

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),

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

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 och leukopeni		Agranulocytos, aplastisk anemi	
Immunsystemet				Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition			Förändringar i glukostoleransen, förändringar i aptiten, viktökning	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, svindel, sedering, trötthet, tremor runt munnen och tardiv dyskinesi (långtidsbehandling), parkinsonism, akatisi		Minnesstörningar, akut dystoni, malingt neuroleptikasyndrom, sänkt konvulsionströskel (bland andra än epileptiker är konvulsionsrisken mycket låg)	
Ögon		Ackommodations-svårigheter	Akut glaukom med slutet kammarvinkel, grumling av lins och hornhinna (hög dos/långtidsbehandling)	
Hjärtat	Förhöjd puls		Arytmier (vid höga doser), förlängning av QT-tiden, oförklarlig plötslig död, hjärtstillestånd, <i>torsades de pointes</i> , takykardi, ventrikulär arytmia- VF, VT	
Blodkärl	Hypotension, ortostatisk hypotension			
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning		
Levern och gallvägar			Hepatit med associerad gulsot av stastyp	

Hud och subkutan vävnad	Allergiska hudsymtom (främst urtikaria, dermatit, klåda), ljuskänslighet		Hirsutism	
Njurar och urinvägar		Urinretention		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Hyperprolaktinemi, menstruationsstörningar, brösttillväxt, gynekomasti	Förändringar i libido, impotens, priapism, ejakulationssvårigheter, fördröjd orgasm	

Muntorrhet kan vid långtidsbehandling orsaka tand- och slemhinneskador.

Fall av ventromboser, lungembolier och djupa ventromboser har rapporterats i samband med användning av antipsykotiska läkemedel – frekvensen av dessa är okänd.

Hypotermi har förekommit i samband med användning av 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

En dödlig engångsdos av levomepromazin för en vuxen är ungefär 1 g. Symtom på överdosering är svår depressiv effekt på det centrala nervsystemet och, i mindre utsträckning, andra biverkningar som anges ovan. Behandlingen är symtomatisk. Medicinskt kol, magsköljning och eventuell tarmsköljning förhindrar absorption. Störningar i elektrolyt- och syra-basbalansen måste behandlas aktivt. Vid konvulsioner ges diazepam (10–20 mg i.v.), vid extrapyramidala symtom ges biperiden (2–5 mg i.m. eller långsamt i.v.) och vid hypotension ges dopamin eller noradrenalin. Adrenalin ska inte användas. Hemodialys och hemoperfusion är inte till någon nytta. Om överdoseringen är stor och patienten är medvetslös, är kontinuerlig EKG-övervakning indicerad eftersom överdosering kan orsaka allvarliga ventrikulära arytmier.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 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 på basis av detta antipsykotisk aktivitet och minskar spontanaktivitet och aggressivitet.

Levomepromazin är också antiemetiskt, ångstdämpande och mycket lugnande. Den blockerar D1-, H1-,  $\alpha$ 1-, muskarin- och serotoninreceptorer. Dessutom är levomepromazin analgetisk även när det används ensamt. Vid svåra smärttillstånd kan den användas för att minska behovet av opioider och lindra opioidinducerat illamående.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levomepromazin absorberas väl från matsmältningskanalen men på grund av förstapassagemetabolism, är dess biotillgänglighet ca 50 %. Maximal koncentration av levomepromazin i serum uppnås inom 1–4 timmar efter oral administrering och inom 30–90 minuter efter intramuskulär administrering. Levomepromazin passerar placenta och utsöndras i mjölk. Det ackumuleras i vävnader och dess distributionsvolym är 23–42 l/kg. Levomepromazin utsöndras i urinen som delvis aktiva demetylerade och sulfoxiderade metaboliter. Dess halveringstid i elimineringsfasen är i allmänhet 15–30 timmar, men kan vara upp till tre dygn.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Akut toxicitet och toxicitet vid upprepad dosering

Data från konventionella studier avseende akut toxicitet och toxicitet vid upprepad dosering tyder inte på någon särskild risk för människan.

### Mutagenitet och karcinogenitet

Resultat saknas från *in vitro*-studier på djur gällande mutagenitet och karcinogenitet hos levomepromazin. Studier på gnagare har antytt att fentiaziner inducerar juvertumörer på grund av förhöjda koncentrationer av prolaktin i blodet. Neuroleptika ökar potentiellt koncentrationen av prolaktin i serum även hos människa.

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Levomepromazin var inte teratogent hos råttor när det administrerades subkutant i doser på 15–50 mg/kg/dag. Sällsynta fall av neonatala missbildningar har ändå rapporterats hos människa. Hos råttor har levomepromazin dock försvagat fertiliteten när det givits till hanar 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 *torsades de pointes*-typ. Direkta bevis på den inhiberande effekten hos levomepromazin på hERG-medierade 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 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk.

100 tabletter.

### **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**

7608

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 augusti 1978

Datum för den senaste förnyelsen: 20 maj 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.6.2021