

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levopidon 5 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 10 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 15 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 20 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 25 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 30 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 35 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 40 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 45 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 50 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 55 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 60 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 65 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 70 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder
Levopidon 75 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levopidon 5 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (10 ml) mikstur, oppløsning inneholder 5 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 0,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 1,8 g glyserol (E422), 10 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 10 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (20 ml) mikstur, oppløsning inneholder 10 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 0,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 3,60 g glyserol (E422), 20 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 15 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (15 ml) mikstur, oppløsning inneholder 15 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 2,7 g glyserol (E422), 15 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 20 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (20 ml) mikstur, oppløsning inneholder 20 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 3,60 g glyserol (E422), 20 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 25 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (25 ml) mikstur, oppløsning inneholder 25 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 4,50 g glyserol (E422), 25 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 30 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (30 ml) mikstur, oppløsning inneholder 30 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1,0 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 5,40 g glyserol (E422), 30 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 35 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (14 ml) mikstur, oppløsning inneholder 35 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 2,52 g glyserol (E422), 14 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 40 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (16 ml) mikstur, oppløsning inneholder 40 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 2,88 g glyserol (E422), 16 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 45 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (18 ml) mikstur, oppløsning inneholder 45 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 3,24 g glyserol (E422), 18 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 50 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (20 ml) mikstur, oppløsning inneholder 50 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 3,60 g glyserol (E422), 20 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 55 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (22 ml) mikstur, oppløsning inneholder 55 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 3,96 g glyserol (E422), 22 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 60 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (24 ml) mikstur, oppløsning inneholder 60 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 4,32 g glyserol (E422), 24 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 65 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (26 ml) mikstur, oppløsning inneholder 65 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 4,68 g glyserol (E422), 26 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 70 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (28 ml) mikstur, oppløsning inneholder 70 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 5,04 g glyserol (E422), 28 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

Levopidon 75 mg mikstur, oppløsning i endosebeholder

En dose (30 ml) mikstur, oppløsning inneholder 75 mg levometadonhydroklorid.

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 5,40 g glyserol (E422), 30 mg metylparahydroksybenzoat (E218).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning i endosebeholder.

Klar og fargeløs væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Levopidon er indisert til voksne for substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med egnet medisinsk, psykologisk og sosial behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med levometadon skal fortrinnsvis initieres av spesialist som del av et integrert behandlingsprogram med legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet hos voksne som inkluderer medisinsk, sosial og psykologisk behandling, godkjent av en relevant myndighet.

Levometadon er omtrent dobbelt så potent som racemisk metadon og de kan generelt trygt erstatte hverandre i et 2:1-forhold.

Dosering

Voksne

Dosen tilpasses den enkelte pasient basert på gjennombrudd av abstinenssymptomer, individuell situasjon og subjektiv opplevelse av behandlingen. Vedlikeholdsdosen er vanligvis den minste dosen som holder abstinenssymptomene under kontroll.

Vanlig innledende dose er 5-15 mg. For pasienter med høy opioidtoleranse er innledende dose 10-20 mg. Dosen økes i trinn på 5 mg av gangen over en periode på tre uker, vanligvis til 35 eller 40 mg. Etter en anbefalt stabiliseringsperiode på fire uker justeres dosen til pasienten ikke lenger har rustring og er uten kliniske tegn på effekter på psykomotorisk funksjon eller abstinenssymptomer.

Vanlig dose er 30-60 mg levometadon per døgn, men enkelte kan ha behov for høyere doser. En høyere dose enn 50-60 mg levometadon kan benyttes unntaksvis i tilfeller hvor det er bevist nødvendig og etter en pålitelig utelukking av samtidig bruk av andre narkotiske stoffer. Levometadon administreres vanligvis én gang daglig.

Dersom en pasient har fått kombinasjonsbehandling med agonist/antagonist (f.eks. buprenorfin), bør dosen reduseres gradvis mens levometadon introduseres. Dersom behandling med levometadon seponeres og det planlegges en overgang til sublingval buprenorfin (spesielt dersom den kombineres med nalokson), bør dosen med levometadon først reduseres til 15 mg/dag for å unngå abstinenssymptomer induert av buprenorfin/nalokson.

På grunn av interaksjoner og/eller enzymatisk induksjon forårsaket av andre legemidler (se pkt. 4.5) kan behovet for levometadon øke. På grunn av dette må selv pasienter med en tilpasset, stabil behandling overvåkes for eventuelle abstinenssymptomer og dosen justeres ytterligere ved behov.

Det henvises til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

Avslutning av behandling

Behandlingen bør seponeres hvis effekten ikke er tilstrekkelig, eller hvis pasienten ikke tolererer behandlingen. Effekten må evalueres i samsvar med nasjonale retningslinjer.

Når behandlingen skal avsluttes bør dette skje ved gradvis reduksjon av dosen. Dosen kan reduseres relativt raskt i begynnelsen, men dosereduksjonen må være langsom i slutfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er anbefalt å redusere dosen til eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Kronisk virushepatitt er vanlig hos rusmisbrukere. Det må utvises forsiktighet hvis levometadon må brukes til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med levercirrhose, er metabolismen av levometadon forsinket og førstepassasjeeffekten redusert. Dette kan føre til høyere plasmanivåer av levometadon. Det bør administreres en lavere dose enn anbefalt av levometadon, og den kliniske responsen til pasienten bør brukes som veiledning for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av levometadon til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringsintervallet bør forlenges til minst 32 timer hvis GFR er 10–50 ml/min, og til minst 36 timer hvis GFR er lavere enn 10 ml/min.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av levometadon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Levopidon er kontraindisert hos barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Levopidon er kun til peroral administrasjon og må ikke injiseres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig administrasjon med MAO-hemmere, eller administrasjon innen to uker etter avsluttet behandling med MAO-hemmere.
- Under behandling med levometadon må det ikke gis opioidantagonister eller andre agonister/antagonister (f.eks. pentazosin og buprenorfin) med unntak av ved behandling av overdose.
- Respirasjonsdepresjon.
- Obstruktiv lungesykdom.
- Pasienter med avhengighet til ikke-opioide legemidler.
- Barn og ungdom under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når levometadon brukes, er det viktig å ta med i betraktningen at levometadon er ca. dobbelt så potent som racemisk metadon (se også pkt. 4.2). Pasientene må informeres om risikoen for overdose.

Det har vært rapportert om tilfeller med forlenget QT-intervall og *torsade de pointes* under behandling med levometadon, særlig ved høye doser. Levometadon skal administreres med forsiktighet til pasienter med risiko for å utvikle forlenget QT-intervall, f.eks. ved:

- kjent QT-forlengelse i anamnesen
- fremskreden hjertesykdom
- samtidig behandling med legemidler som har potensiale for QT-forlengelse
- samtidig behandling med CYP3A4-hemmere
- elektrolyttanomalier (hypokalemi, hypomagnesemi)

EKG-overvåking skal vurderes hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, spesielt hos kvinner.

Barn er mer sensitive enn voksne, og derfor kan forgiftning oppstå ved svært lave doser. For å unngå utilsiktet inntak hos barn, skal levometadon som tas med hjem, oppbevares på et trygt sted utilgjengelig for barn.

Forsiktighetsregler ved bruk av levometadon er som for opioider generelt.

Problematisk opioid bruk (misbruk og avhengighet): Som med andre opioider kan det utvikle seg toleranse, fysisk og/eller psykisk avhengighet ved gjentatt administrering av levometadon.

Misbruk eller tilsiktet misbruk av levometadon kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioid bruk er forhøyet hos pasienter med en personlig eller familiehistorikk (foreldre eller søsken) med legemiddelavhengighet (inkludert alkoholavhengighet), hos personer som bruker tobakk eller hos pasienter med en personlig historikk med andre mentale sykdommer (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter vil kreve overvåking med tanke på tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll). Dette inkluderer gjennomgang av samtidige opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på opioidavhengighet skal konsultasjon med en avhengighetsspesialist vurderes.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter som har CSA, skal det vurderes å redusere den totale opioiddosen.

Akutt astmaanfall, kronisk obstruktiv lungesykdom eller *cor pulmonale*, nedsatt respirasjonsreserve, hypoksi eller hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert enkelt tilfelle må vurderes individuelt.

Samtidig administrasjon av andre opiater, alkohol, barbiturater, benzodiazepiner og andre sterke, sedative og psykoaktive legemidler kan forsterke effektene og bivirkningene av levometadon, og bør unngås.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av levometadon og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Levopidon blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med opioidantagonister eller med kombinert agonist/antagonist bør unngås (med unntak av behandling av overdose), da det kan føre til abstinenssymptomer hos fysisk avhengige pasienter.

I begynnelsen av doseøkingsperioden må pasienten observeres etter administrasjon for å registrere eventuelle unormale reaksjoner/bivirkninger. Pasienten vil ha økte serumnivåer i opptil to timer, og det er viktig at enhver overdosereaksjon eller andre farlige/alvorlige reaksjoner kan registreres.

Ved nedsatt lever- og nyrefunksjon må levometadon brukes med forsiktighet. Metabolismen av levometadon kan reduseres ved nedsatt leverfunksjon, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). En lavere innledende dose må gis til pasienter med hypotyreoidisme, myksødem (kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon og langvarig CNS-depresjon), nedsatt nyrefunksjon (økt risiko for kramper) og nedsatt leverfunksjon (opioider metaboliseres i leveren), astma eller redusert lungevolum (det kan redusere respirasjonsfrekvensen og øke luftveismotstanden), uretrastriktur eller prostatahypertrofi (kan forårsake urinretensjon) (se pkt. 4.2).

Binyrebarksvikt: Opioider kan forårsake reversibel binyrebarksvikt som krever overvåking og substitusjonsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på binyrebarksvikt kan inkludere kvalme, oppkast, tap av appetitt, utmattelse, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

Reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt nivå av prolaktin: Langtidsbruk av opioider kan være assosiert med reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt nivå av prolaktin. Symptomer inkluderer redusert libido, impotens eller amenoré.

Hypoglykemi: Hypoglykemi er sett i sammenheng med overdose eller doseøkning av metadon (en racemisk blanding av levometadon og dekstrometadon). Regelmessig kontroll av blodsukkeret anbefales ved doseøkning (se pkt. 4.8 og 4.9).

Det må utvises stor forsiktighet ved mulige hodeskader eller tilstander som omfatter økt intrakranielt trykk. Levometadon skal ikke brukes til pasienter med intestinal pseudoobstruksjon, akutt magesykdom og inflammatorisk tarmsykdom.

Hos pasienter med nyrestein og pasienter med gallestein kan det være nødvendig å administrere atropin eller andre spasmolytika profylaktisk.

Eldre pasienter og pasienter som lider av kardiovaskulær sykdom, har økt risiko for hypotensjon og synkope.

Levopidon skal kun tas peroralt. Misbruk med intravenøs administrasjon av Levopidon kan gi alvorlige bivirkninger slik som sepsis, flebitt eller lungeemboli.

Levopidon inneholder hjelpestoffet metylparahydroksybenzoat (E218) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Levopidon inneholder hjelpestoffet glyserol (E422). Dersom det er nødvendig å innta flere flasker for å oppnå riktig dose av levometadon og totalvolumet overstiger 55 ml mikstur, vil totalt inntak av glyserol per dose overstige 10 g. Dette kan forårsake hodepine, urolig mage og diaré.

Pediatrisk populasjon

Barn er mer sensitive enn voksne, og derfor kan forgiftning oppstå ved svært lave doser. For å unngå utilsiktet inntak hos barn skal levometadon som tas med hjem, oppbevares på et trygt sted utilgjengelig for barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

P-glykoproteinhekkere:

Levometadon er et P-glykoproteinsubstrat; alle legemidler som hemmer P-glykoprotein (f.eks. kinidin, verapamil, ciklosporin) kan derfor øke serumkonsentrasjonen av levometadon. Den farmakodynamiske effekten av levometadon kan også øke på grunn av økt passasje over blod-hjernebarrieren.

CYP3A4-enzymindusere:

Levometadon er et CYP3A4-substrat (se pkt. 5.2). Ved induksjon av CYP3A4 vil clearance av levometadon øke og plasmanivåene reduseres. Indusere av dette enzymet (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, deksametason, hypericum perforatum (johannesurt) kan øke levermetabolismen. Eksempelvis ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og AUC redusert med henholdsvis 48 % og 57 % etter tre ukers behandling med 600 mg efavirenz daglig hos pasienter behandlet med levometadon (15–50 mg daglig).

Konsekvensene av enzyminduksjon er mer uttalte dersom induseren administreres etter at behandlingen med levometadon er påbegynt. Det har vært rapportert om abstinenssymptomer etter slike interaksjoner, og det kan derfor være nødvendig å øke levometadondosen. Hvis behandling med en CYP3A4-induser avbrytes, bør dosen med levometadon reduseres.

CYP3A4-enzymh inhibitorer:

Levometadon er et CYP3A4-substrat (se pkt. 5.2). Ved hemming av CYP3A4 reduseres clearance av levometadon. Samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (f.eks. kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, fluvoksamin, nefazodon og telitromycin) kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av levometadon. En økning på 40-100 % i forholdet mellom serumnivået og dosen med levometadon er påvist ved samtidig fluvoksaminbehandling. Hvis disse legemidlene forskrives til pasienter som får vedlikeholdsbehandling med levometadon, skal man være klar over risikoen for overdose.

Fluoksetin øker konsentrasjonen av R-metadon gjennom hemming av CYP2D6.

Produkter som påvirker surhetsgrad av urinen:

Levometadon er en svak base. Surgjørere av urinen (som ammoniumklorid og askorbinsyre) kan øke renal clearance av levometadon. Pasienter som behandles med levometadon anbefales å unngå produkter som inneholder ammoniumklorid.

Samtidig behandling av HIV-infeksjon:

Visse proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir og ritanovir/sakinavir) ser ut til å kunne redusere serumnivået av levometadon. For ritanovir gitt alene er det vist en dobling av AUC for levometadon. Plasmanivåene av zidovudin (en nukleosidanalogue) øker ved levometadonbruk etter både peroral og intravenøs administrasjon av zidovudin. Dette er mer merkbart etter peroral enn intravenøs bruk av zidovudin. Denne effekten forårsakes trolig av hemming av zidovudinglukuronideringen og dermed redusert renal clearance av zidovudin. Under behandling med levometadon må pasientene overvåkes nøye for tegn på toksisitet forårsaket av zidovudin. Derfor kan det være nødvendig å redusere dosen av zidovudin.

Didanosin og stavudin:

Levometadon forsinket absorpsjonen og øker førstepassasjemetabolismen av stavudin og didanosin, noe som fører til en redusert biotilgjengelighet av stavudin og didanosin.

Abakavir:

En farmakokinetisk studie viste at administrering av abakavir 600 mg to ganger daglig sammen med levometadon ga 35 % reduksjon i C_{max} for abakavir, og en times forsinkelse i t_{max} , men AUC var uforandret. Endringene i farmakokinetikken for abakavir vurderes ikke som klinisk relevante. I denne studien økte abakavir gjennomsnittlig systemisk clearance av levometadon med 22 %. Induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer kan derfor ikke utelukkes. Pasienter som behandles med levometadon og abakavir må følges opp med tanke på abstinenssymptomer som tyder på underdosering, og re-titrering av dosen med levometadon kan av og til være nødvendig.

Levometadon kan fordoble serumnivåene av desipramin, et CYP2D6-substrat. Hemming av CYP2D6 kan føre til økt plasmakonsentrasjon av legemidler gitt på samme tid, dersom disse metaboliseres via dette enzymet. Disse legemidlene inkluderer, men er ikke begrenset til, trisykliske antidepressiva (slik som klomipramin, nortriptylin og desipramin), fentiazin-nevroleptika (f.eks. perfenazin og tioridazin), risperidon, atomoksetin, visse Type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flekainid) og metoprolol.

Tamoksifen er et pro-drug som krever metabolsk aktivering via CYP2D6. Tamoksifen har en aktiv metabolitt, endoksifen, som dannes via CYP2D6 og som bidrar signifikant til effekten av tamoksifen. Hemming av CYP2D6 av levometadon kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av endoksifen.

Farmakodynamiske interaksjoner

Opioidantagonister:

Nalokson og naltrekson motvirker effektene av levometadon og forårsaker abstinens.

Sedative midler som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av opioider og legemidler med depressiv effekt på sentralnervesystemet slik som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan føre til økt respirasjonsdepresjon, hypotensjon, sterk sedasjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Det kan derfor være nødvendig å redusere dosen av det ene eller begge legemidlene. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Ved levometadonbehandling fører levometadon, som er en substans som elimineres langsomt, til en sakte toleranseutvikling, og hver doseøkning kan etter 1–2 uker forårsake symptomer på respirasjonsdepresjon. Dosejusteringene må derfor foretas med forsiktighet, og dosen økes gradvis under nøye observasjon.

Gabapentinoider: Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og død.

Peristaltikkhemming:

Samtidig bruk av levometadon og peristaltikkhemmende legemidler (loperamid og difenoksyilat) kan føre til kraftig forstoppelse og økt CNS-hemmende effekt. Opioidanalgetika kan, i kombinasjon med antikolinerge legemidler, føre til kraftig forstoppelse eller paralytisk ileus, særlig ved langvarig bruk.

QT-forlengelse:

Levometadon skal ikke kombineres med legemidler som kan gi forlenget QT-intervall slik som antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fenotiaziner), antidepressiva (paroksetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hemmere:

Samtidig administrasjon av MAO-hemmere kan føre til kraftigere CNS-hemming, alvorlig hypotoni og/eller apné. Levometadon skal ikke kombineres med MAO-hemmere eller brukes innen to uker etter slik behandling (se pkt. 4.3).

Serotonerge legemidler:

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon (en racemisk blanding av levometadon og dekstrometadon) med petidin, monoaminoksidase (MAO)-hemmere og serotonerge legemidler som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og trisykliske antidepressiva (TCAs). Symptomene på serotonergt syndrom kan være endret mentalstatus, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Opioidanalgetika forsinket den gastriske tømmingen og gjør derfor prøveresultater invalide. Tilførsel av teknetium Tc 99m-disofenin til tynntarmen kan forhindres og plasmaamylase- og plasmalipaseaktiviteten kan øke, fordi opioidanalgetika kan forårsake konstriksjon i *sphincter Oddi* og dermed økt trykk på galleveiene. Dette fører til forsinket visualisering og likner derfor obstruksjon av gallegangen. Diagnostisk bestemmelse av disse enzymene kan derfor være usikker i opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt. Trykket i cerebrospinalvæsken kan øke. Effekten er sekundær til respirasjonsdepresjonsindusert karbondioksidretensjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av levometadon ved graviditet må være strengt indisert og overvåkes tett av spesialisthelsetjenesten. Levometadon krysser placentabarrieren. Abstinenssymptomer, respiratorisk depresjon og lav kroppsvekt kan forekomme hos nyfødte av mødre som står på fast behandling med levometadon under svangerskapet. Data fra dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Begrensede data på bruk av levometadon hos gravide kvinner viser ingen forhøyet risiko for medfødte misdannelser.

For å redusere skader på fosteret under graviditet bør det igangsettes substitusjonsbehandling og forebyggende tiltak mot abstinenssymptomer. Doseøkning kan være nødvendig på grunn av

enzyminduksjon under graviditeten. Av hensyn til fosterets velvære er det tilrådelig å dele opp den daglige dosen for å forhindre høye plasmakonsentrasjonstopper og for å kompensere den akselererte nedbrytingen av levometadon, og dermed forhindre abstinenssymptomer. Dosereduksjon eller seponering av legemiddel under graviditet må alltid skje under nøye overvåking av den gravide og kun etter nøye nytte/risikovurdering. Det anbefales generelt ikke å detoksifisere pasienter, spesielt ikke etter 20. svangerskapsuke. Hvis mulig, bør dosen med levometadon reduseres like før og under fødselen på grunn av risiko for neonatal respiratorisk depresjon. Dosejustering (spesielt dosereduksjon) kan være nødvendig innen 1-2 uker postnatalt.

En QT-forlengende effekt etter påvirkning av levometadon i svangerskapet kan ikke utelukkes og et 12-avlednings-EKG skal tas dersom den nyfødte har bradykardi, takykardi eller uregelmessig hjerterytme.

Amming

Levometadon utskilles i morsmelk i små mengder, og gjennomsnittlig melk/plasmaforhold er 0,8.

Ved avgjørelsen om å anbefale amming ved bruk av levometadon skal råd fra klinisk spesialist tas med i betraktning. Det skal vurderes hvorvidt kvinnen står på en stabil vedlikeholdsdose av levometadon, samt mulig fortsatt bruk av ulovlige substanser. Dersom amming vurderes, skal dosen av levometadon være så lav som mulig. Forskrivere skal gi råd til kvinner som ammer om å overvåke spedbarnet for sedasjon og pusteproblemer, og søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom dette inntreffer. Selv om mengden levometadon som skilles ut i morsmelk ikke er tilstrekkelig til å fullstendig undertrykke abstinenssymptomer hos diende spebarn, kan det dempe alvorlighetsgraden av neonatal abstinenssyndrom. Dersom det er nødvendig å avbryte ammingen, bør det gjøres gradvis, siden brå avvenning kan gi økte abstinenssymptomer hos spedbarnet.

Fertilitet

Det tyder ikke på at bruk av levometadon reduserer fertiliteten hos kvinner. Studier på menn som fikk vedlikeholdsbehandling med metadon har vist at metadon reduserer serumtestosteronnivået, markant minker ejakuleringsvolumet og spermmotiliteten. Antallet spermier hos menn behandlet med metadon var dobbelt så høye som hos kontroller. Dette gjenspeiler imidlertid mangelen på fortynning av sædvæske. Effekten av metadon eller levometadon på mannlig fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levometadon påvirker psykomotoriske funksjoner inntil pasienten er stabilisert på et egnet nivå. Bilkjøring og bruk av maskiner skal derfor ikke skje før pasienten har vært stabil og uten tegn til rusmiddelbruk i 6 måneder. Tidspunkt for når bilkjøring og bruk av maskiner kan gjenopptas er svært pasientavhengig og må avgjøres av lege. Det henvises for øvrig til nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene av behandling med levometadon er hovedsakelig de samme som når man behandles med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, som observeres hos omtrent 20 % av pasientene som gjennomgår poliklinisk behandling med levometadon, der legemiddelkontrollen ofte er utifredsstillende.

Den alvorligste bivirkningen av levometadon er respirasjonsdepresjon. Dette kan oppstå i løpet av stabiliseringsfasen. Det har forekommet respirasjonsstopp, -sjokk og hjertestopp.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene som er oppført nedenfor, er klassifisert etter frekvens og systemorganklasse. Disse bivirkningene observeres oftere hos ikke-opioidtolerante personer. Frekvensgrupperingene er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til

<1/100), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1 000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Reversibel trombocytopeni er rapportert hos opioidpasienter med kronisk hepatitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Væskeretensjon Anoreksi Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Eufori, hallusinasjoner Dysfori, agitasjon, søvnløshet, desorientering, redusert libido Avhengighet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Sedasjon Hodepine, synkope
Øyesykdommer	Vanlige	Uklart syn, miose
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi, palpitasjoner, tilfeller av forlenget QT-intervall og «torsades de pointes» er rapportert ved behandling med levometadon, særlig ved høye doser
Karsykdommer	Mindre vanlige	Ansiktsrødme, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige Ikke kjent	Lungeødem, respirasjonsdepresjon Sentral søvnapné-syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Kvalme, oppkast Forstoppelse Xerostomi, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Dyskinesi i gallegangene
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Forbigående utslett, svette Pruritus, urtikaria, annet utslett og, i svært

		sjeldne tilfeller, blødende urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Urinretensjon og antidiuretisk effekt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Redusert potens og amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet
	Mindre vanlige	Ødem i underekstremitetene, asteni, ødem
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

Ved langvarig bruk av levometadon, som ved substitusjonsbehandling, er det et gradvis, progressivt bortfall av bivirkninger over en periode på flere uker. Forstoppelse og svetting vedvarer imidlertid ofte. Oversiktsstudier har vist at substitusjonsbehandling med levometadon har ekstremt få bivirkninger. Behandlingen har vist seg å være ikke-sederende.

Ved langvarig bruk av levometadon oppstår avhengighet av morfintypen. Abstinenssymptomene er lignende de en ser for morfin eller heroin, men mindre intense og mer langvarige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Spesielt hos personer som ikke er tolerante overfor opioider (særlig barn) kan alvorlige forgiftninger forekomme også ved doser lavere enn de som gis ved substitusjonsbehandling. Hos barn opptil 5 år kan dette skje fra 0,5 mg levometadon, hos eldre barn kan det skje fra ca. 1,5 mg og hos voksne, ikke-tolerante overfor opioider kan det opptre fra ca. 10 mg.

Dosereduksjon anbefales dersom pasienten viser tegn og symptomer på for kraftig effekt av levometadon som er karakterisert ved forstyrrelser som opphisselse, nedsatt konsentrasjonsevne, søvnighet og mulig svimmelhet i stående stilling.

Hypoglykemi er rapportert.

Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved metadonoverdose.

Videre er overdose karakterisert av respirasjonsdepresjon (*Cheyne-Stokes* respirasjon, cyanose), ekstrem søvnighet med tendens til redusert bevissthet eller koma, miose, slapp skjelettmuskulatur, kald og klam hud og enkelte ganger bradykardi og hypotensjon. I alvorlige tilfeller av overdosering kan pustestans, sirkulasjonssvikt, hjertestans og død oppstå.

Rask behandling ved akuttmedisinsk enhet eller intensivavdeling er obligatorisk (f.eks. intubering og assistert ventilasjon). For behandling av symptomer på forgiftning med opioider kan spesifikke opioidantagonister (f.eks. nalokson) brukes. Dosen for den enkelte opioidantagonist varierer. Det er spesielt viktig å ta med i betraktningen at levometadon kan ha langvarig respirasjonsnedsettende virkning (opptil 75 timer), mens opioidantagonister har mye kortere virkningstid (1 til 3 timer). En ny

injeksjon kan derfor bli nødvendig når effekten av antagonist avtar. Tiltak som hindrer temperaturfall og væskeerstatning kan bli nødvendig.

Ved peroral levometadonforgiftning kan mageskylling utføres, men først etter at antagonist er administrert. Sikring av frie luftveier ved intubasjon er spesielt viktig både ved mageskylling og før administrasjon av antagonist (oppkast er mulig). I behandling av forgiftningen må det ikke brukes alkohol, barbiturater, bemegrid, fenotiazin eller skopolamin. En antagonist bør ikke gis dersom det ikke er kliniske tegn på respirasjonssvikt eller fare for bevissthetstap. Dersom pasienten er fysisk avhengig av narkotiske stoffer vil administrasjon av en antagonist dose føre til akutte abstinenssymptomer. Bruk av antagonist på disse pasientene bør unngås hvis mulig, og forbeholdes tilfeller med alvorlig respirasjonsdepresjon. Administrasjonen skal da gjøres med stor forsiktighet.

Levometadon er ikke dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07B C05.

Levometadonhydroklorid er et syntetisk opioid, et basisk difenylmetan-derivat strukturelt avledet fra morfin.

Levometadon er R(-) enantiomerer til metadon. S(+) enantiomerer har bare 1/50 av den analgetiske effekten av den for R(-) enantiomerer. Den kliniske effekten av levometadon i behandling av opiat-/opioidavhengighet er basert på to mekanismer: På den ene siden gir levometadon, som en syntetisk opioidagonist, en morfinlignende effekt som undertrykker abstinenssymptomer hos opiat-/opioidavhengige individer. På den annen side, avhengig av dose og varighet av substitusjonsbehandlingen, kan kronisk bruk av peroral levometadon føre til toleranse som blokkerer effekten av parenteralt administrerte opiater som subjektivt oppleves som euforiserende.

Effekten ved substitusjonsbehandling starter etter 1-2 timer fra peroralt inntak og i tilfeller med én enkelt administrasjon varer den fra 6 til 8 timer. Etter repeterte doser forlenges virkningstiden opptil 22 til 48 timer på grunn av farmakokinetisk likevekt, slik at administrasjon en gang daglig er tilstrekkelig.

Levometadon som er en opioidagonist, induserer langtidsvirkende respirasjonsdepresjon som når sitt maksimum etter 4 timer og kan vare i inntil 75 timer. Ved siden av de typiske opioide effektene, slik som sedasjon, eufori og miose, har levometadon andre farmakologiske effekter slik som bradykardi, økt blodtrykk, bronkokonstriksjon og antidiuretisk effekt. Langtidsbruk av levometadon forårsaker avhengighet, tilsvarende den for heroin og morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Levometadon blir hurtig absorbert etter peroral administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet etter peroral administrasjon er gjennomsnittlig ca. 82 %.

Ved en daglig dose på 30 mg vil steady state-konsentrasjoner av levometadon i plasma oppnås innen 4-5 dager.

Distribusjon

Substansen har et relativt stort distribusjonsvolum på 3-4 l/kg. Dette betyr at den sterkt lipofile substansen akkumuleres i stor grad i perifert vev, i fett, muskler og hud. Ca. 85 % bindes til

serumproteiner, hovedsakelig til alfa-glykoproteinsyre og albumin.

Biotransformasjon

Så langt er 32 metabolitter av metadon identifisert. To farmakologisk aktive metabolitter står for kun 2 % av administrert dose. Metadon og dens metabolitter akkumuleres hovedsakelig i lunger, lever, nyrer, milt og muskler.

Eliminasjon

Eliminasjonen av metadon og dens metabolitter finner sted i nyrene og i gallen. Elimineringen via nyrene, som er sterkt pH-avhengig, er hovedveien ved høye doser. Ved doser over 160 mg vil ca. 60 % utskilles som uforandret metadon. 10 til 45 % av den totalt gjenfunnede mengden er utskilt i gallen.

Plasmahalveringstid er gjenstand for stor individuell variabilitet (mellom 14 og 55 timer). Den øker med økt behandlingstid, hos eldre og i tilfeller med kronisk leversykdom.

Levometaadon er ikke dialyserbar. I tilfeller med anuri er det imidlertid ikke risiko for akkumulering da eliminering i dette tilfellet kun foregår via fæces.

Spesielle populasjoner

Levometaadon utskilles i human melk og passerer placenta. Konsentrasjonen i blodet i navlestrengen er lavere enn plasmakonsentrasjonen hos moren. Det er ingen korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen til moren/i blodet i navlestrengen og nivået funnet i fostervannet. På grunn av økt eksponering bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier er målorganene etter subkronisk og kronisk administrasjon hovedsakelig respirasjonssystemet (respirasjonsdepresjon) og leveren (økt SGTP aktivitet, hypertrofi av levercellene, eosinofile cytoplasmiske forandringer).

Mutagen- og karsinogen potensial

In vitro og *in vivo* studier utført på gentoksisitet av metadon har vist motstridende resultater, noe som indikerer et svakt klastogen potensial. Foreløpig kan det ikke konkluderes vedrørende risiko ved klinisk bruk. Langtidsstudier utført på rotter og mus har ikke vist karsinogen potensial.

Toksisitet på reproduksjon

Levometaadon er ikke tilstrekkelig studert. I høye doser forårsaket metadon fødselsdefekter hos mus, hamstre og mus. De fleste av rapportene gjaldt eksencefali og defekter i sentralnervesystemet. Rachischis i cervikalområdet ble av og til sett hos mus. Hos kylling-embryo ble det påvist manglende lukning av nevrallrøret. Metadon var ikke teratogen hos rotter eller kaniner. Et redusert antall avkom ble påvist hos rotter, og økte mortalitet, veksthemning, nevrologiske atferdseffekter og redusert hjernevekt ble påvist hos avkommet. Redusert bendannelse i digit, sternum og skalle ble påvist hos mus, samt et mindre antall fostre per kull.

Hos rotter behandlet med metadon 20 mg/kg/dag i 5 dager ble det observert vektnedgang av prostata, sædvesikkel og testikler. Avkommet til metadonbehandlende menn (opptil 38 mg/kg/dag) viste økt neonatal dødelighet (opptil 74 %).

Oral administrering av metadon i rotter mellom gestasjonsdag 14 og 19 førte til signifikant reduksjon i testosteronnivået i blodet hos mannlige avkom (antagonisering med nalokson er mulig).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Metylparahydroksybenzoat (E218)
Betainhydroklorid
Glyserol (E422)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 mg: 30 måneder
10-75 mg: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml ravfarget plastflaske (PET) lukket med en blå, fiklesikker, barnesikker skrukork (PP).
Pakningsstørrelser: 1, 3 eller 7 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 OSLO
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 17-12046
10 mg: 17-12068
15 mg: 17-12047
20 mg: 17-12069
25 mg: 17-12070
30 mg: 16-11328
35 mg: 16-11329
40 mg: 16-11330
45 mg: 17-11965
50 mg: 17-11966
55 mg: 17-11967
60 mg: 17-11968
65 mg: 17-11969

70 mg: 17-11970
75 mg: 17-11971

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juni 2018
Dato for siste fornyelse: 15.12.2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2023