

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levopidon. 2,5 mg tabletter
Levopidon. 5 mg tabletter
Levopidon. 10 mg tabletter
Levopidon. 20 mg tabletter
Levopidon. 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levopidon. 2,5 mg tabletter

1 tablett inneholder 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 tablett inneholder 53,9 mg laktose (som monohydrat) og 6,1 mg sukrose.

Levopidon. 5 mg tabletter

1 tablett inneholder 5 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 tablett inneholder 107,7 mg laktose (som monohydrat) og 12,2 mg sukrose.

Levopidon. 10 mg tabletter

1 tablett inneholder 10 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 tablett inneholder 107,7 mg laktose (som monohydrat) og 12,2 mg sukrose.

Levopidon. 20 mg tabletter

1 tablett inneholder 20 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 tablett inneholder 215,5 mg laktose (som monohydrat) og 24,3 mg sukrose.

Levopidon. 30 mg tabletter

1 tablett inneholder 30 mg levometadonhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 tablett inneholder 323,2 mg laktose (som monohydrat) og 36,5 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

2,5 mg:

Hvit til offwhite, rund tablett, ensidig konveks med "L2" inngravert på den ene siden, delestrek på den andre siden, med en diameter på $7,1 \pm 0,2$ mm og en tykkelse på $2,8 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan deles i to like doser.

5 mg:

Hvit til offwhite, rund tablett, ensidig konveks med "L5" inngravert på den ene siden, delestrek på den andre siden, med en diameter på $9,2 \pm 0,2$ mm og en tykkelse på $3,9 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan deles i to like doser.

10 mg:

Hvit til offwhite, avlang tablett, bikonveks med "L10" inngravert på den ene siden, delestrek på den andre siden, med en lengde på $13,5 \pm 0,2$ mm, bredde på $5,5 \pm 0,2$ mm og en tykkelse på $3,6 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan deles i to like doser.

20 mg:

Hvit til offwhite, rund tablett, ensidig konveks med "L20" inngravert på den ene siden, delekryss på den andre siden, med en diameter på $12,1 \pm 0,2$ mm og en tykkelse på $4,8 \pm 0,6$ mm. Tabletten kan deles i halve og kvarte doser.

30 mg:

Hvit til offwhite, oval tablett, bikonveks med "L30" inngravert på den ene siden, delestrek på den andre siden, med en lengde på $17,5 \pm 0,2$ mm, bredde på $9,0 \pm 0,2$ mm og en tykkelse på $6,2 \pm 0,8$ mm. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Levopidon. er indisert hos voksne ≤ 18 år for opioidvedlikeholdsbehandling av opioidavhengighet, sammen med egnet medisinsk, sosial og psykososial pleie.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Levometadon skal fortrinnsvis initieres av spesialist som del av et integrert behandlingsprogram med legemiddelassistert rehabilitering av opioidavhengighet hos voksne. Dette inkluderer medisinsk, sosial og psykososial pleie, godkjent av den relevante myndigheten.

Levometadon er omtrent dobbelt så potent som metadon racemat, og de kan vanligvis trygt byttes ut med hverandre i forholdet 2 til 1. Det er indikasjoner på at frigjøringen av levometadon er mer uttalt når metadon racemat administreres, noe som kan endre dette forholdet. Dette må tas i betraktning i doseringen.

Dosering

Dosen fastsettes basert på oppstart av abstinenssymptomer og må justeres for hver enkelt pasient i henhold til den enkeltes situasjon og den subjektive persepsjonen. Vanligvis er vedlikeholdsdosen den minste dosen som kontrollerer abstinenssymptomer.

Den vanlige innledende dosen er 5–15 mg. For pasienter med høy opioidtoleranse er den innledende dosen 12,5–20 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 har noen rusavhengighet og ikke viser noen kliniske tegn på effekt på psykomotorisk funksjon eller abstinenssymptomer.

Den vanlige dosen er 30–60 mg levometadon daglig, men enkelte personer kan trenge høyere doser. I unntakstilfeller bare med dokumentert behov kan en høyere dose enn 50–60 mg levometadonhydroklorid administreres, etter at samtidig bruk av andre narkotiske stoffer er pålitelig utelukket. Levometadon administreres normalt én gang daglig.

Hvis pasienten har blitt behandlet med en kombinert agonist/antagonist (f.eks. buprenofin), skal dosen reduseres gradvis når levometadon igangsettes. Hvis behandlingen med levometadon seponeres og det planlegges et bytte til behandling med sublingval buprenofin (særlig i kombinasjon med nalokson), skal levometadondosen reduseres til 15 mg/dag til å begynne med, for å unngå abstinenssymptomer forårsaket av buprenofin/nalokson.

Som en følge av interaksjoner og/eller enzymatisk induksjon forårsaket av andre legemidler (se pkt. 4.5), kan den daglige dosen med levometadon økes. Derfor skal også pasienter med justert, stabil behandling overvåkes for mulige abstinenssymptomer, og dosen justeres om nødvendig ytterligere.

Det vises til Nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

Seponerng

Behandlingen skal seponeres hvis effektiviteten ikke er tilstrekkelig eller pasienten ikke tåler den. Effekten må evalueres i samsvar med nasjonale retningslinjer.

Når behandlingen skal seponeres, skal dette gjøres med en gradvis dosereduksjon. Dosen kan reduseres relativt raskt til å begynne med, men reduksjonen må være langsom i slutfasen (fra 20 mg daglig og nedover).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales å redusere dosen hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Kronisk viral hepatitt er vanlig hos avhengige. Forsiktighet tilrådes hvis Levopidon. må brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med levercirrhose er metabolismen forsinket, og førstepassasjeeffekten er redusert. Dette kan gi høyere plasmakonsentrasjoner av levometadon. Levopidon. skal administreres i en lavere dose enn den anbefalte dosen, og pasientens kliniske respons skal brukes som en rettesnor for videre dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet tilrådes hvis levometadon brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseintervallet skal reduseres i henhold til dette.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av levometadon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Andre tilstander

Pasienter med hypotyreoidisme, myksødem, uretral strikur, astma eller redusert lungevolum eller prostatahypertrofi må få en lavere innledende dose.

Administrasjonsmåte

Legemidlet er kun til oral bruk.

Tablettene kan tas hele eller løses opp i vann, appelsin- eller eplejuice. Oppløsningene er ment for umiddelbart inntak (f.eks. i legemiddelavvenningsterapi dispensert av farmasøyt).

Halve eller kvarte tabletter som er tatt ut av originalemballasjen, må oppbevares beskyttet mot lys og utilgjengelig for barn. Dosen med de halve eller kvarte tablettene må registreres der de lagres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Barn og ungdom under 18 år
- Samtidig administrering med MAO-hemmere eller innen to uker etter seponering av behandling med disse.
- Under behandlingen med levometadon, narkotiske antagonist eller andre agonister/antagonister (f.eks. pentazocin og buprenorfin) må ikke administreres, bortsett fra som behandling av overdose.
- Respirasjonsdepresjon
- Obstruktiv luftveissykdom.
- Pasienter som er avhengige av ikke-opioide legemidler.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når levometadon brukes, er det viktig å ta i betraktning at levometadon er omtrent dobbelt så potent som metadon racemat (se også pkt. 4.2). Pasienter skal informeres om risikoen for overdose.

Tilfeller av forlengelse av QT-intervall og torsade de pointes har vært rapportert under behandling med levometadon, særlig ved høye doser. Levometadon skal administreres med forsiktighet hos pasienter med risiko for å utvikle forlenget QT-intervall, f.eks. ved:

- kjent historikk med QT-forlengelse
- fremskreden hjertesykdom
- samtidig behandling med legemidler som har potensial for QT-forlengelse
- samtidig behandling med CYP3A4-hemmere
- unormalheter i elektrolyttene (hypokalemi, hypomagnesemi)

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

Spesielle forsiktighetsregler for bruk av levometadon er som for bruk av opioder generelt.

Problematiske opioidbruk (misbruk og avhengighet):

Som med andre opioder 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 tidlige forespørsler om påfyll). Dette inkluderer gjennomgang av samtidige opioder og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på opioidavhengighet skal konsultasjon med en avhengighetsspesialist vurderes.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

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

Akutt astmaanfall, kronisk obstruktiv lungesykdom eller cor pulmonale, redusert respiratorisk reserve, hypoksi eller hyperkapni er relative kontraindikasjoner. Hvert tilfelle må vurderes individuelt.

Risiko fra samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller relaterte legemidler (f.eks. opioder, alkohol, barbiturater og andre sterke sedative og psykoaktive legemidler):

Samtidig bruk av levometadon og sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler kan føre til sedering, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal samtidig forskrivning med disse legemidlene være forbeholdt pasienter der alternative behandlinger ikke er mulig. Hvis det tas en avgjørelse om å bruke Levopidon, samtidig med sedative legemidler, skal den laveste effektive dosen brukes, og behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig.

Pasientene skal følges opp tett for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedering. Derfor anbefales det sterkt å informere pasientene og deres omsorgspersoner om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med narkotiske antagonist eller blandede agonister/antagonister skal unngås (med unntak av behandling av overdose), da dette kan forårsake abstinenssymptomer hos fysisk avhengige pasienter.

I begynnelsen av doseøkingsperioden må pasienten observeres etter administrering, for å registrere eventuell unormale reaksjoner/bivirkninger. Pasienten vil ha forhøyede serumverdier i opptil to timer, og det er viktig at eventuelle overdosereaksjoner eller andre farlige/alvorlige reaksjoner kan registreres.

Ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon må levometadon brukes med forsiktighet. Metabolismen til levometadon kan være redusert i tilfeller med redusert leverfunksjon, og det kan være nødvendig med dosejustering (se pkt. 4.2). En lavere innledende dose kan administreres til pasienter med hyperthyroidisme, myksødem (det kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon og forlenget CNS-depresjon), nedsatt nyre- (økt risiko for krampetrekninger) og leverfunksjon (opioider metabolisert i leveren), astma eller redusert lungevolum (det kan redusere respirasjonsdrivet og øke luftveismotstand), uretral striktur eller prostatahypertrofi (det kan forårsake urinretensjon) (se pkt. 4.2).

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

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

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

Det må utvises stor forsiktighet i tilfeller med mulig hodeskade eller tilstander som innebærer økt intrakranielt trykk. Levometadon skal ikke brukes hos pasienter med pseudoobstruksjon i tarmen, akutt abdomen og inflammatorisk tarmsykdom.

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

Eldre pasienter og pasienter som lider av kardiovaskulære sykdommer, har økt risiko for hypotensjon og synkope.

Pediatrisk populasjon

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

Levopidon. inneholder sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltaseinsuffisiens bør ikke ta dette legemidlet.

Levopidon. inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De fleste interaksjonsstudier er utført med metadon og gjelder også for levometadon.

Farmakokinetiske interaksjoner

P-glykoproteinhemmere

Levometadon er et substrat for P-glykoprotein; 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 som følge av økt passasje gjennom blod-hjerne-barrieren.

CYP3A4-indusere

Levometadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). Induksjon av CYP3A4 øker eliminasjonen av levometadon og fører til reduserte plasmanivåer. Indusere av dette enzymet (barbiturater,

carbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, deksametason. *Hypericum perforatum* (johannesurt)) kan indusere metabolismen i leveren. For eksempel, etter tre ukers behandling med 600 mg efavirenz daglig var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og AUC redusert med henholdsvis 48 % og 57 % hos pasienter behandlet med levometadon (15–50 mg daglig).

Konsekvensene av enzyminduksjon er mer markert hvis induseren administreres etter at behandlingen med levometadon er igangsatt. Abstinenssymptomer har vært rapportert etter slike interaksjoner, og det kan derfor være nødvendig å øke levometadondosen. Hvis behandlingen med en CYP3A4-induser avbrytes, skal levometadondosen reduseres.

CYP3A4-hemmere

Levometadon er et substrat for CYP3A4 (se pkt. 5.2). Hemming av CYP3A4 reduserer eliminasjonen av levometadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hemmer (f.eks. cannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, fluvoksamin, cimetidin, nefazodon og telitromycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av levometadon. En 40–100 % økning av forholdet mellom serumverdiene og levometadondosen har vært påvist med samtidig behandling med fluvoksamin. Hvis disse legemidlene forskrives til pasienter på levometadonbehandling, må man være oppmerksom på faren for overdose.

Fluoksetin øker konsentrasjonene av levometadon ved hemming av CYP2D6.

Legemidler som påvirker urinens surhet

Levometadon er en svak base. Urinforsurere (som ammoniumklorid og askorbinsyre) kan øke nyreclearance av levometadon. Det anbefales at pasienter som behandles med levometadon, unngår produkter som inneholder ammoniumklorid.

Samtidig hiv-behandling

Noen proteasehemmere (amprenavir, nelfinavir, abacavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/sakvinavir) ser ut til å redusere serumnivåene av levometadon. Når ritonavir administreres alene har en dobling av AUC for levometadon vært påvist. Plasmanivåer av zidovudin (en nukleosidanalogue) øker ved bruk av levometadon, etter både oral og intravenøs administrering av zidovudin. Dette er mer uttalt når zidovudin gis oralt enn etter intravenøs administrering. Disse observasjonene er mest trolig forårsaket av en hemming av zidovudin-glukoronidering og av den dermed reduserte eliminasjonen av zidovudin. Under levometadonbehandling må pasientene overvåkes tett for tegn på toksiske effekter av zidovudin, som kan kreve at zidovudindosen reduseres.

Didanosin og stavudin

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

Abacavir

I en farmakokinetisk studie viste samtidig administrering av 600 mg abacavir to ganger daglig med levometadon en 35 % reduksjon i abacavir C_{max} og en én times forsinkelse i t_{max} , men AUC var uendret. Endringene i farmakokinetikken til abacavir anses ikke som klinisk relevante. I denne studien økte abacavir den gjennomsnittlige systemiske clearance av levometadon med 22 %. Induksjonen av legemiddelmetaboliserende enzymer kan derfor ikke utelukkes. Pasienter som blir behandlet med levometadon og abacavir, skal overvåkes for tegn på abstinenssymptomer som indikerer underdosering, ettersom det noen ganger kan være nødvendig å retirere levometadon.

CYP2D6-substrater

Levometadon kan fordoble serumnivåene av desipramin, et CYP2D6-substrat. Hemming av CYP2D6 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres via dette enzymet. Disse produktene inkluderer, men er ikke begrenset til, trisykliske antidepressiva (som klomipramin, nortriptylin og desipramin), fenotiazin-nevroleptika (f.eks. perfenazin og tioridazin), risperidon, atomoksetin, noen Type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flekainid) og metoprolol.

Tamoksifen er et prodrug som krever metabolsk aktivering av CYP2D6. Tamoksifen har en aktiv metabolitt, endoksifen, som dannes via CYP2D6 og bidrar betydelig til effekten av tamoksifen. Hemming av CYP2D6 av levometadon kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av endoksifen.

Farmakodynamiske interaksjoner

Opioidantagonister

Nalokson og naltrekson motvirker effekten av levometadon og induserer abstinens. På samme måte kan buprenorfin også utløse abstinenssymptomer.

Sedative legemidler som benzodiazepiner og relaterte legemidler

Samtidig bruk av opioider og legemidler med sedativ effekt på sentralnervesystemet, som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, øker risikoen for respirasjonsdepresjon, hypotensjon, sterk sedering, koma og død på grunn av den additve CNS-deprimerende effekten. Derfor kan det være nødvendig å redusere dosen av en eller begge legemidlene. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Ved levometadonbehandling forårsaker det langsomt eliminerte stoffet levometadon en langsom toleranseutvikling, og hver doseøkning kan etter 1–2 uker gi symptomer på respirasjonsdepresjon. Dosejusteringer må derfor foretas med forsiktighet, og dosen økes gradvis under tett observasjon.

Hemming av peristaltikk

Samtidig bruk av levometadon og peristaltikkhemmende legemidler (loperamid og difenoksyilat) kan føre til alvorlig konstipasjon og øke de CNS-deprimerende effektene. Opioider i kombinasjon med antikolinergika kan føre til alvorlig konstipasjon eller paralytisk ileus, særlig under langvarig bruk.

QT-forlengelse

Levometadon skal ikke kombineres med legemidler som kan forlenge QT-intervallet, som antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fenotiaziner, ziprasidon og risperidon), antidepressiva (paroksetin, fluoksetin, citalopram, escitalopram, sertraline) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin, levofloksacin, moksifloksacin).

MAO-hemmere

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

Serotonerge legemidler:

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig administrasjon av metadon 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, nevrologisk overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Opioider som levometadon forsinket gastrisk tømming og gjør dermed prøveresultater ugyldige. Levering av teknetium Tc 99m disofenin til tynntarmen kan forebygges, og plasmaamylase- og plasmalipaseaktivitet kan økes ettersom opioide analgetika kan forårsake sammentrekning av Oddis sfinkter og øke trykket i gallegangen. Disse virkningene fører til forsinket visualisering og ligner dermed på obstruksjon av den felles gallegangen. Den diagnostiske fastsettelsen av disse enzymene kan svekkes i opptil 24 timer etter at legemidlet er gitt. Cerebrospinalvæsketrykket (CSF) kan øke; effekten er sekundær til respirasjonsdepresjon –indusert karbondioksidretensjon.

Koadministrasjon av levometadon med metamizol, som er en inducerer av metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan føre til en reduksjon av levometadon i plasmakonsentrasjoner, med potensiell minskning i klinisk virkeevne.

Derfor tilrådes forsiktighet når metamizol og levometadon administreres samtidig, klinisk respons og/eller medikamentnivåer bør overvåkes som passende.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data på bruk av levometadon under graviditet hos mennesker viser ingen økt risiko for medfødte unormalheter. Abstinenssymptomer/respirasjonsdepresjon kan oppstå hos nyfødte av mødre som har fått kronisk behandling med levometadon under graviditeten. En QT-forlengende effekt etter mors eksponering for levometadon kan ikke utelukkes, og et 12-elektroders elektrokardiogram bør utføres hvis den nyfødte har bradykardi, takykardi eller uregelmessige hjerteslag.

Data fra dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det tilrådes vanligvis ikke å avruse pasienten, spesielt etter 20. svangerskapsuke. Hvis mulig skal levometadondosen reduseres like før og under fødselen på grunn av risikoen for neonatal respirasjonsdepresjon.

Amming

Levometadon skilles ut i morsmelk hos mennesker, og det gjennomsnittlige melk/plasma-forholdet er 0,8. Morsmelk kan gis i doser på opptil 10 mg daglig. Ved avgjørelsen om å anbefale amming skal råd fra klinisk spesialist tas med i betraktning. Det skal vurderes hvorvidt kvinnen står på en stabil vedlikeholdsdose av metadon, samt mulig fortsatt bruk av ulovlige substanser. Dersom amming vurderes, skal dosen av metadon 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 metadon 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 er ingen data på potensielle effekter av levometadon på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levometadon påvirker de psykomotoriske funksjonene frem til pasienten er stabilisert på et egnet nivå. Pasienten bør derfor ikke kjøre eller bruke maskiner før stabilisering er oppnådd og ingen misbrukssymptomer har oppstått i løpet av de siste seks månedene. Hvor snart pasienten er i stand til å kjøre og bruke maskiner varierer sterkt fra person til person, og må fastsettes av legen. Ytterligere informasjon finnes i Nasjonale retningslinjer for metadonbehandling.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene av levometadonbehandling er vanligvis de samme som ved behandling med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, som observeres hos omtrent 20 % av pasientene som får poliklinisk behandling med levometadon, der legemiddelkontrollen ofte er utilfredsstillende.

Den alvorligste bivirkningen av levometadon er respirasjonsdepresjon. Dette kan oppstå under stabiliseringsfasen. Pustestans, sjokk og hjertestans har oppstått.

Bivirkningstabell

Bivirkningene nedenfor er klassifisert i henhold til hyppighet og organklasser.

Hyppighetsgrupper er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\leq 1/10$), vanlige ($\leq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\leq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\leq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Sykdommer i blod og	Ikke kjent	Reversibel trombocytopeni har vært

lymfatiske organer		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, insomni, desorientering, redusert libido Avhengighet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Sedering Hodepine, synkope
Øyelidelser	Vanlige	Uklart syn, miose
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi, palpitasjoner, tilfeller av forlengelse av QT-intervall og "torsade de pointes" har vært rapportert under behandling med levometadon, særlig ved høye doser
Karsykdommer	Mindre vanlige	Rødming i ansiktet, 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 Konstipasjon Xerostomi, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Dyskinesi i gallegangen
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Forbigående utslett, svette Pruritus, elveblest, andre utslett og i svært sjeldne tilfeller blødende elveblest
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 Mindre vanlige	Fatigue Ødem i de nedre ekstremiteter, asteni, ødem
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

Under forlenget administrering av levometadon, som i et program med vedlikeholdsbehandling med levometadon, forsvinner bivirkningene gradvis, men progressivt over en periode på flere uker. Konstipasjon og svette vedvarer imidlertid ofte. Reviewstudier har vist at vedlikeholdsbehandling med levometadon har ekstremt få bivirkninger, inkludert at det har vist seg å være ikke-sedativt.

Forlenget bruk av levometadon kan føre til avhengighet av morfintype. Abstinenssymptomene ligner, men er mindre intense og varer lenger enn slike som oppstår av morfin eller diamorfin (heroin).

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Særlig hos personer som er ikke-tolerante overfor opioider (særlig barn), kan det oppstå alvorlig forgiftning også ved lavere doser enn de som gis i substitusjonsbehandlingen: Hos barn opptil 5 år kan dette skje fra ca. 0,5 mg levometadon, hos eldre barn fra ca. 1,5 mg og hos voksne ikke-tolerante overfor opioide fra ca. 10 mg.

En dosereduksjon anbefales hvis pasienten viser tegn og symptomer på overdrevne effekter av levometadon, som kjennetegnes av forstyrrelser som: oppspilthet, svekket konsentrasjonsevne, døsighet og mulig svimmelhet når man står.

Hypoglykemi er rapportert.

Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved metadonoverdose.

I tillegg kjennetegnes overdoser av respirasjonsdepresjon (Cheyne-Stokes' respirasjon, cyanose), overdreven døsighet med tendens til nedsatt bevissthet og til og med koma, miose, slapphet i skjelettmusklene, kald og fuktig hud og noen ganger bradykardi og hypotensjon. Massive forgiftninger kan forårsake pustestans, sirkulasjonssvikt, hjertestans og død.

Rask inn gripen med akuttmedisin eller intensivmedisin er obligatorisk (f.eks. intubering og ventilasjon). For behandling av symptomer på forgiftning kan visse opioidantagonister (f.eks. nalokson) brukes. Dosen av den enkelte opioidantagonisten varierer. Det er særlig viktig å ta hensyn til at levometadon kan ha langvarig depressiv virkning på åndedrettet (opptil 75 timer), mens opioidantagonistene har mye kortere effekt (1 til 3 timer). Derfor kan det være nødvendig med nye injeksjoner når de antagonistiske virkningene avtar. Det kan være nødvendig med tiltak for å hindre tap av temperatur og å erstatte vaskulærvolumet.

Ved oral levometadonforgiftning kan gastrisk tømming utføres bare etter at en antagonist er administrert. Det er særlig viktig å beskytte luftveiene under intubering både under gastrisk tømming og før administrering av antagonistene (oppkast er mulig). I behandling av forgiftningen må ikke alkohol, barbiturater, bemegrid, fenotiazin og skopolamin brukes. En antagonist skal ikke gis hvis det ikke er kliniske tegn på respirasjonssvikt eller fare for bevisstløshet. Administrering av en antagonist til pasienter som er fysisk avhengige av narkotika, vil gi akutte abstinenssymptomer. Bruk av antagonist til slike pasienter bør unngås hvis det er mulig, og forbeholdes tilfeller med alvorlig respirasjonsdepresjon. Administrasjonen skal da foretas med stor forsiktighet.

Levometadon kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet; ATC-kode: N07B C05.

Levometadonhydroklorid er et syntetisk opioid, et basisk derivat av difenylmetan strukturelt derivert fra morfin.

Levometadon er R(-)enantiomeret av metadon. S(+)-enantiomeret har bare 1/50 av den analgetiske effekten av R(-)enantiomeret. De kliniske effektene av levometadon i behandling av opiat-/opioidavhengighet baserer seg på to mekanismer: På den ene siden levometadon, ettersom en syntetisk opioidantagonist produserer morfinlignende effekter som undertrykker abstinenssymptomene hos opiat-/opioidavhengige personer. På den andre siden, avhengig av dosen og varigheten av substitusjonsbehandlingen, kan kronisk bruk av levometadon føre til toleranse som blokkerer effekten av parenteralt administrerte opiat-er subjektivt opplevd som euforigene.

Effekten av substitusjonsbehandlingen starter 1–2 timer etter oral administrering, og ved en enkelt administrering varer den i fra 6 til 8 timer. Etter gjentatt dosering forlenges effektens varighet opp til 22 til 48 timer, på grunn av den farmakokinetiske balansen, slik at administrering én gang daglig er tilstrekkelig.

Levometadon er en opioidagonist, og induserer derfor en langvarig respirasjonsdepresjon som når toppen etter 4 timer og kan vare i opptil 75 timer. Ved siden av de typiske effektene av opioider, som sedering, eufori og miose, har levometadon andre farmakologiske effekter som bradykardi, økt blodtrykk, sammentrekning av bronkiene og antidiurese. Langvarig forbruk av levometadon gir avhengighet, som er lik den for heroin og morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Levometadon absorberes raskt etter oral administrering. Den absolutte biotilgjengeligheten etter oral administrering er omtrent 82 %.

Ved en daglig oral dose på 30 mg nås steady state av plasmanivåer av levometadon i løpet av 4–5 dager.

Distribusjon

Levometadon har et relativt stort distribusjonsvolum på 3–4 l/kg. Dette innebærer at det sterkt lipofile stoffet samles opp i betydelige mengder i perifert vev, i fett, muskler og hud. Omtrent 85 % bindes til serumprotein hovedsakelig til alfa surt glukoprotein og albumin.

Biotransformasjon

Så langt er 32 metabolitter av metadon identifisert. To farmakologisk aktive metabolitter utgjør bare 2 % av den administrerte dosen. Metadon og dets metabolitter samles opp hovedsakelig i lunger, lever, nyrer, milt og muskler.

Eliminasjon

Eliminasjon av metadon og dets metabolitter skjer i nyrene og i gallen. Eliminering via nyrene, som avhenger sterkt av pH-verdien, er hovedveien ved høye doser. Ved administreringer over 160 mg utskilles ca. 60 % som uendret metadon. 10 til 45 % av den totale gjenfunne mengden skilles ut i gallen.

Det er betydelige individuelle variasjoner i den terminale halveringstiden i plasma (mellom 14 og 55 timer), og den reduseres under langvarig behandling på grunn av enzym-autoindusering. Halveringstiden øker hos eldre og ved kroniske leversykdommer på grunn av redusert clearance/eliminering av metadon.

Levometadon kan ikke dialyseres. Ved anuri er det imidlertid ingen risiko for oppsamling, ettersom eliminering da bare skjer via feces.

Spesielle pasientpopulasjoner

Levometadon utskilles i morsmelk hos mennesker og går over i placenta. Konsentrasjonen i navlestrengsblodet er lavere enn morens plasmakonsentrasjon. Det er ingen korrelasjon mellom konsentrasjonen i mors plasma/blod i navlestrengen og verdiene som er funnet i fostervæske. På grunn av økt eksponering tilrådes forsiktighet i behandling av pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedmålorganene etter subkronisk og kronisk administrering i prekliniske studier er åndedrettssystemet (respirasjonsdepresjon) og leveren (økt SGTP-aktivitet, hypertrofi i levercellene, endringer i eosinofilt cytoplasma).

Mutagent og karsinogen potensial

In vitro- og *in vivo*-undersøkelser av metadons gentoksisitet har vist motstridende resultater, noe som indikerer et lett klastogent potensial. Per i dag kan ikke risiko for klinisk bruk utledes. Langtidsstudier utført på rotter og mus kan ikke påvise karsinogen potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Levometadon er ikke tilstrekkelig studert. Metadon i høye doser forårsaket fødselsunormalheter hos murmeldyr, hamstere og mus, der de fleste rapportene gjaldt eksencefali og defekter i sentralnervesystemet. Rakiskise i cervikalregionen ble funnet noen ganger hos mus. Ikke-lukking av nevrallrøret ble funnet hos kyllingfoster. Metadon var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Det ble også funnet et lavere antall avkom hos rotter, og økt dødelighet, vekstforsinkelse, nevrologiske atferdseffekter og redusert hjernevekst ble funnet hos avkommet. Redusert forbeining i fingre og tær, sternum og skalle ble funnet hos mus, samt et lavere antall fostere per kull.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse, pregelatinisert
Laktosemonohydrat
Sukrose, kompressibel (96 % sukrose, 4 % maltodekstrin)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i ikke-gjennomsiktige blistere bestående av PVC-PVdC (basefolie) laminert med aluminiumsark (dekkfolie) som inneholder 20 eller 100 tabletter.

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
1086 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 18-12537
5 mg: 18-12538
10 mg: 18-12539
20 mg: 18-12540
30 mg: 18-12541

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. februar 2020
Dato for siste fornyelse: 26. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

16.10.2024