

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levomepromazine Orion 25 mg tabletter
Levomepromazine Orion 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levomepromazine Orion 25 mg tabletter

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

Levomepromazine Orion 100 mg tabletter

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

25 mg tablett

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

100 mg tablett

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

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Vid svår smärta

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

Äldre

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Levomepromazin rekommenderas inte för barn eller ungdomar.

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering av andra antipsykotika bör undvikas.

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

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

Levomepromazin kan orsaka buksmärta och distension, som efterliknar paralytisk ileus och ska behandlas som en medicinsk nödsituation (se avsnitt 4.8).

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

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

Fentiazin-behandling bör utsättas gradvis.

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

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

I några placebokontrollerade kliniska prövningar utförda på äldre patienter med demens, som behandlades med vissa atypiska antipsykotika, observerades en 3-faldig ökning i risken för cerebrovaskulära händelser. Mekanismen bakom detta är inte känd. En ökad risk med andra antipsykotika eller hos andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Levomepromazin ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för cerebrovaskulära händelser.

Ökad mortalitet bland äldre med demens

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

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

Hjälpämnen

Levomepromazine Orion innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: 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 de dämpande effekter på centrala nervsystemet som andra ämnen, som till exempel alkohol, opioider, sedativa, antidepressiva, sömnmedel och antihistaminer, har. Att överskrida rekommenderad dos av levomepromazin och samtidigt använda alkohol kan resultera i dödlig förgiftning.

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

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

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

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

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

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

Samtidig användning av läkemedel som är prokonvulsiva eller som sänker kramptröskeln ska övervägas noggrant på grund av den medförda riskens allvarlighet. De viktigaste exemplen på sådana läkemedel är de flesta antidepressiva medel (imipramin-liknande, selektiva serotoninåterupptagshämmare), neuroleptika (fentiaziner, butyrofenoner), meflokin, klorokin, bupropion och tramadol.

Antacida kan minska absorptionen av fentiaziner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

På grund av interaktionen med dopaminreceptorer hos människa kan levomepromazin orsaka hyperprolaktinemi, som kan vara förknippad med nedsatt fertilitet hos kvinnor. Vissa data tyder på att behandling med levomepromazin är associerad med infertilitet hos män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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 eller leukopeni		Agranulocytos, aplastisk anemi	Trombocytopeni, eosinofili
Immunsystemet				Anafylaktisk

	Mycket vanliga eller vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta eller mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				chock
Metabolism och nutrition			Förändringar i glukostolerans, förändringar i aptit, viktökning	Hyperglykemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, svindel, trötthet, utmattning, tremor runt munnen och tardiv dyskinesi (långtids- behandling), parkinsonism, akatisi		Minnesstörningar, akut dystoni, malignt neuroleptika- syndrom, sänkning av kramptröskeln (bland dem som inte har epilepsi är kramptröskeln mycket låg)	
Ögon		Akkommoda- tionssvårigheter	Akut stängd kamarvinkel- glaukom, grumling av lins och hornhinnan (hög dos/långtids- behandling)	
Hjärtat	Ökad hjärtfrekvens		Arytmier (vid höga doser), förlängt QT-intervall, oförklarlig plötslig död, hjärtstillestånd, <i>torsades de pointes</i> takykardi, ventrikulär arytmi (VF, VT)	
Blodkärl	Hypotoni, ortostatisk hypotoni			
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning, paralytisk ileus		Nekrotiserande enterokolit, som kan vara fatal
Lever och gallvägar			Hepatit med tillhörande gallstas	Hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada, onormala resultat i leverfunktions- tester
Hud och subkutan vävnad	Allergiska hudsymtom (främst urtikaria, dermatit, klåda), ljuskänslighet		Hirsutism	
Njurar och urinvägar		Urinretention		

	Mycket vanliga eller vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta eller mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Hyperpro- laktinemi, mensstörningar, brösttillväxt, gynekomasti	Förändringar i libido, impotens, priapism, ejakulations- svårigheter, fördröjd orgasm	

Muntorrhet kan vid långtidsbehandling orsaka tand- och slemhinnor skador.

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

Hypotermi har förknippats med antipsykotiska läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och upprepad dosering

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

Mutagena och cancerframkallande egenskaper

Uppgifter om in vitro mutagenicitet eller karcinogenicitet av levomepromazin i djur finns inte tillgängliga. Studier på gnagare antyder att fentiaziner inducerar juvertumörer på grund av höga plasmakoncentrationer av prolaktin. Neuroleptika ökar potentiellt koncentrationen av serumprolaktin även hos människa.

Reproduktionstoxicitet

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

Kardiovaskulär säkerhet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar marknadsföras.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 26871
100 mg: 26872

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-07-08/2013-02-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-28