PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levopidon 5 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 10 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 15 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 20 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 25 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 30 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 35 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 40 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 45 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 50 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 55 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 60 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 65 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 70 mg oral lösning i endosbehållare
Levopidon 75 mg oral lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levopidon 5 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (10 ml) oral lösning innehåller 5 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 0,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 1,8 g glycerol (E 422), 10 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 10 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (20 ml) oral lösning innehåller 10 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 0,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 15 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (15 ml) oral lösning innehåller 15 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 2,70 g glycerol (E 422), 15 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 20 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (20 ml) oral lösning innehåller 20 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 25 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (25 ml) oral lösning innehåller 25 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 4,50 g glycerol (E 422), 25 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 30 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (30 ml) oral lösning innehåller 30 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 1,0 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 5,40 g glycerol (E 422), 30 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 35 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (14 ml) oral lösning innehåller 35 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 2,52 g glycerol (E 422), 14 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 40 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (16 ml) oral lösning innehåller 40 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 2,88 g glycerol (E 422), 16 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 45 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (18 ml) oral lösning innehåller 45 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 3,24 g glycerol (E 422), 18 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 50 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (20 ml) oral lösning innehåller 50 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 55 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (22 ml) oral lösning innehåller 55 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 3,96 g glycerol (E 422), 22 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 60 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (24 ml) oral lösning innehåller 60 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 4,32 g glycerol (E 422), 24 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 65 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (26 ml) oral lösning innehåller 65 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 4,68 g glycerol (E 422), 26 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 70 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (28 ml) oral lösning innehåller 70 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 5,04 g glycerol (E 422), 28 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

Levopidon 75 mg oral lösning i endosbehållare
En dos (30 ml) oral lösning innehåller 75 mg levometadonhydroklorid.
1 ml oral lösning innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: 5,40 g glycerol (E 422), 30 mg metylparahydroxibensoat (E 218)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning i endosbehållare.

Klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levopidon är avsett för substitutionsbehandling av opioidberoende vuxna patienter i kombination med samtidig medicinsk och psykologisk behandling och social rehabilitering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Levometadonbehandling bör helst initieras av en specialist som en del av ett integrerat behandlingsprogram för läkemedelsassisterad rehabilitering av opioidberoende vuxna patienter, som inkluderar medicinsk, social och psykologisk behandling, godkänd av relevant myndighet.

Levometadon är ungefär dubbelt så potent som metadonracemat och substanserna kan i allmänhet på ett säkert sätt ersättas av varandra med ett förhållande om 2:1.

Dosering

Vuxna
Dosen beror på uppkomsten av abstinenssymtom och ska anpassas för varje patient enligt individuell situation och subjektiv uppfattning. I allmänhet ska lägsta dos som krävs för att kontrollera abstinenssymtomen användas som underhållsdos.

Vanlig initialdos är 5–15 mg. För patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 10–20 mg. Dosen trappas upp i steg om 5 mg per gång under en period på tre veckor, vanligtvis till 35 eller 40 mg. Efter en rekommenderad stabiliseringsperiod på fyra veckor anpassas dosen tills patienten inte har något behov för intoxikation och inte uppvisar kliniska tecken på påverkan av psykomotorisk funktion eller abstinenssymtom.

Vanlig dos är 30–60 mg levometadon per dag, men vissa individer kan behöva en högre dos. Doser högre än 50–60 mg levometadon får endast ges i undantagsfall där det är klart nödvändigt, och efter att samtidig användning av andra narkotiska ämnen på ett tillförlitligt sätt har uteslutits. Levometadon skall normalt ges en gång dagligen.

Om patienten tidigare behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t.ex. buprenorfin) skall dosen reduceras gradvis när levometadonbehandlingen initieras. Om levometadonbehandlingen avbryts och en överföring planeras till sublingual buprenorfinbehandling (särskilt i kombination med naloxon), skall levometadondosen reduceras till 15 mg/dag initialt för att undvika abstinenssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Dygnsdosen av levometadon kan behöva ökas till följd av interaktioner och/eller enzyminduktion som orsakas av andra läkemedel (se avsnitt 4.5). Därför bör även patienter som står på stabil behandling övervakas med avseende på eventuella abstinenssymtom och dosen anpassas ytterligare, om nödvändigt.

För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

Avbrytande av behandlingen
Behandlingen ska avbrytas vid otillräcklig effekt eller om patienten inte tolererar den. Effekten måste utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om behandling skall avslutas, bör dosen reduceras gradvis. Dosen kan sänkas relativt snabbt i början, men minskningen måste ske långsamt under den sista fasen (från 20 mg dagligen och nedåt).

Särskilda patientgrupper
Äldre
Dosminskning rekommenderas hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion
Kronisk virushepatit är vanligt bland narkomaner. Försiktighet bör iakttas om levometadon måste användas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Metabolismen fördröjs och första passage-effekten minskar hos patienter med levercirros. Detta kan medföra högre plasmanivåer av levometadon. Levometadon ska ges i en lägre dos än den rekommenderade och patientens kliniska svar ska användas som vägledning för efterföljande doseringar.

Nedsatt njurfunktion
Försiktighet bör iakttas vid användning av levometadon hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas till minst 32 timmar om glomerulär filtrationshastighet är 10-50 ml/min och till minst 36 timmar om glomerulär filtrationshastighet är lägre än 10 ml/min.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för levometadon för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Levopidon är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt
Levopidon är endast avsett för oral användning och får inte injiceras.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.
- Narkotiska antagonister eller andra agonister/antagonister (t.ex. pentazocin och buprenorfin) får inte administreras under behandling med levometadon, med undantag för behandling av överdosering.
- Andningsdepression.
- Obstruktiv luftvägssjukdom.
- Patienter som är beroende av icke-opioida substanser.
- Barn och ungdomar under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid användning av levometadon är det viktigt att beakta att levometadon är ungefär dubbelt så potent som metadonracemat (se även avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om risken för överdosering.

Fall av förlängt QT-intervall och torsade de pointes har rapporterats under behandling med levometadon, särskilt vid höga doser. Levometadon ska administreras med försiktighet till patienter som löper risk att utveckla förlängt QT-intervall, t.ex. vid:
- QT-förlängning i anamnesen
- framskriden hjärtsjukdom
- samtidig behandling med läkemedel som eventuellt kan ge QT-förlängning
- samtidig behandling CYP3A4-hämmare
- elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi).

EKG-övervakning bör övervägas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, särskilt hos kvinnor.

Barn är känsligare än vuxna vilket gör att förgiftning kan inträffa vid mycket låga doser. För att undvika oavsiktligt intag av levometadon hos barn skall levometadon, i de fall där det tas hemma, förvaras på ett säkert ställe utom räckhåll för barn.

Försiktighet vid användning av levometadon är som vid användning av opiater generellt. Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende): I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av levometadon.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av levometadon kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogmissbruk, hos tobaksanvändare samt hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Patienterna ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner) För patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Sömnrelaterade andningsstörningar: Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Hos patienter med central sömnapné bör en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Akut astmaanfall, kronisk obstruktiv lungsjukdom eller cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, eller hyperkapni är relativa kontraindikationer. Varje fall måste bedömas individuellt.

Samtidig administrering av andra opiater, alkohol, barbiturater, bensodiazepiner och andra kraftigt sederande och psykoaktiva läkemedel kan öka både effekten och biverkningar av levometadon och bör därför undvikas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av levometadon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Levopidon samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med narkotiska antagonister eller kombinerade agonister/antagonister ska undvikas (med undantag för behandling av överdosering) då det kan framkalla abstinenssymtom hos fysiskt beroende patienter.

I början av upptitreringsperioden måste patienten övervakas efter varje administreringstillfälle för att upptäcka eventuella onormala reaktioner/biverkningar. Patienten kommer att ha förhöjda serumnivåer i upp till två timmar och det är viktigt att patienten övervakas med avseende på tecken på överdosering och andra farliga/allvarliga reaktioner.

Vid nedsatt lever- och njurfunktion måste levometadon användas med försiktighet. Metabolismen av levometadon kan vara reducerad vid nedsatt leverfunktion och dosen kan behöva anpassas (se avsnitt 4.2). En lägre initialdos måste administreras till patienter med hypotyreos, myxödem (det kan öka risken för andningssvikt och förlängd CNS-depression), nedsatt njurfunktion (ökad risk för kramper), nedsatt leverfunktion (opioider bryts ned i levern), astma eller nedsatt lungvolym (det kan ge hämmad andningsreflex och ökat luftvägsmotstånd), urinrörsförträngning eller prostataförstoring (det kan orsaka urinretention) (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksinsufficiens: Opioider kan orsaka reversibel binjurebarksinsufficiens som kräver övervakning och behandling med glukokortikoidersättning. Symtom på binjurebarksinsufficiens kan inkludera illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Reducerade nivåer av könshormoner och ökad nivå av prolaktin: Långvarig användning av opioider kan vara associerat med reducerade nivåer av könshormoner och ökade nivåer av prolaktin. Symtomen inkluderar sänkt libido, impotens eller utebliven menstruation (amenorré).

Hypoglykemi: Hypoglykemi har observerats i samband med överdosering eller dosökning av metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon). Regelbunden övervakning av blodsockret rekommenderas vid dosökning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9).

Stor försiktighet måste iakttas vid möjlig skallskada eller tillstånd som involverar förhöjt intrakraniellt tryck. Levometadon ska inte ges till patienter med tarmpseudoobstruktion, akut buk eller inflammatorisk tarmsjukdom.

Hos patienter med njur- eller gallstenar kan det vara nödvändigt att administrera atropin eller andra spasmolytika profylaktiskt.

Hos äldre patienter och patienter med kardiovaskulär sjukdom finns ökad risk för hypotoni och synkope.

Levopidon är endast avsett för oral användning. Missbruk genom intravenös administrering av Levopidon kan orsaka allvarliga biverkningar såsom sepsis, flebit eller lungemboli.

Levopidon innehåller hjälpämnet metylparahydroxibensoat (E 218) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Levopidon innehåller hjälpämnet glycerol (E 422). Om levometadondosen behöver tas som flera flaskor som ger en total volym över 55 ml lösning, skulle det totala intaget av glycerol per dos överstiga 10 g. Detta kan orsaka huvudvärk, magbesvär och diarré.

<u>Pediatrisk population</u>
Barn är känsligare än vuxna vilket gör att förgiftning kan inträffa vid mycket låga doser. För att undvika oavsiktligt intag av levometadon hos barn skall levometadon, i de fall där det tas hemma, förvaras på ett säkert ställe utom räckhåll för barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner
P-glykoprotein-hämmare:
Levometadon är ett substrat för P-glykoprotein; alla läkemedelssubstanser som hämmar P-glykoprotein (t.ex. kinidin, verapamil, ciklosporin) kan därför öka serumkoncentrationen av levometadon. Den farmakodynamiska effekten av levometadon kan också öka p.g.a. ökad passage över blod-hjärnbarriären.

CYP3A4-inducerare:
Levometadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid induktion av CYP3A4 ökar clearance av levometadon och plasmanivån sjunker. Inducerare av detta enzym (barbiturater, karbamazepin, fenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolakton, dexametason, *Hypericum perforatum* (Johannesört)) kan inducera hepatisk metabolism. Exempelvis, efter tre veckors behandling med 600 mg efavirenz dagligen, minskade medelvärdet av maximal koncentration i plasma och AUC med 48 % respektive 57 % hos patienter som behandlades med levometadon (15–50 mg per dag).

Konsekvenserna av enzyminduktion blir mer markanta om induceraren administreras efter det att behandling med levometadon redan påbörjats. Abstinenssymtom som en följd av sådana interaktioner har rapporterats och följaktligen kan det vara nödvändigt att öka dosen av levometadon. Om behandling med CYP3A4-inducerare avbryts bör dosen av levometadon reduceras.

CYP3A4-hämmare:

Levometadon är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Vid hämning av CYP3A4 sjunker clearance för levometadon. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. kannabinoider, klaritromycin, delavirdin, erytromycin, flukonazol, grapefruktjuice, itrakonazol, ketokonazol, fluvoxamin, nefazodon och telitromycin) kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av levometadon. En 40–100 % ökning av kvoten mellan serumnivåerna och levometadondosen har visats vid samtidig behandling med fluvoxamin. Om dessa läkemedel förskrivs till patienter som erhåller underhållsbehandling med levometadon bör man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationen av R-metadon genom hämning av CYP2D6.

Produkter som påverkar urinens aciditet:
Levometadon är en svag bas. Surgörare av urin (såsom ammoniumklorid och askorbinsyra) kan öka renalt clearance av levometadon. Patienter som behandlas med levometadon rekommenderas att undvika produkter innehållande ammoniumklorid.

Samtidig behandling av hiv-infektion:
Vissa proteashämmare (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/saquinavir) verkar kunna sänka serumnivåerna av levometadon. När ritonavir administrerats ensamt har man observerat en fördubbling av AUC för levometadon. Plasmanivåerna av zidovudin (en nukleosidanalog) ökar efter användning av levometadon vid både oral och intravenös administrering av zidovudin. Detta är mer markant vid oral än vid intravenös administrering av zidovudin. Dessa effekter orsakas sannolikt av hämning av glukuronidering av zidovudin och därmed minskad renal clearance av zidovudin. Under behandling med levometadon måste patienter övervakas noggrant med avseende på tecken på toxicitet orsakat av zidovudin. Det kan därför vara nödvändigt att reducera dosen av zidovudin.
Didanosin och stavudin:
Levometadon försenar absorption och ökar första passage-metabolismen av stavudin och didanosin med åtföljande minskning av biotillgängligheten för stavudin och didanosin.

Abakavir:
I en farmakokinetikstudie där levometadon gavs tillsammans med 600 mg abakavir två gånger dagligen, visades en 35 %-ig minskning av abakavir C_{max} samt en timmes fördröjning av t_{max}, medan AUC var oförändrat. De farmakokinetiska förändringarna som noterades för abakavir anses inte vara kliniskt relevanta. I denna studie ökade abakavir medelvärdet för systemisk clearance av levometadon med 22 %. Induktion av enzymer som metaboliserar läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med levometadon och abakavir bör övervakas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom vilka indikerar underdosering och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av levometadon.

Levometadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via detta enzym. Dessa produkter inkluderar, men är inte begränsade till, tricykliska antidepressiva (t.ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin), risperidon, atomoxetin, vissa typ 1c-antiarytmika (t.ex. propafenon och flekainid) samt metoprolol.
Tamoxifen är en pro-drug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en aktiv metabolit, endoxifen, som bildas via CYP2D6 och som bidrar väsentligt till effekten av tamoxifen. Hämning av CYP2D6 av levometadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner
Opioidantagonister:
Naloxon och naltrexon motverkar effekten av levometadon och orsakar abstinenssymtom.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av opioider och läkemedel med en sederande effekt på centrala nervsystemet såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för andningsdepression, hypotoni, kraftig sedering, koma och död på grund av den additiva CNSdepressiva effekten; därför kan det vara nödvändigt att reducera dosen av det ena eller båda läkemedlen. Dosering och duration av samtidig

användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Vid levometadonbehandling ger den långsamt eliminerade substansen levometadon upphov till en långsam toleransutveckling och varje dosökning kan efter 1–2 veckor ge upphov till symtom på andningsdepression. Dosanpassning måste därför ske med försiktighet och dosen höjas gradvis under noggrann observation.

Gabapentinoider: Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Propulsionsdämpande läkemedel:
Samtidig användning av levometadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxilat) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioida smärtstillande medel, i kombination med antikolinerga medel, kan åstadkomma svårartad förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsbehandling.

QT-förlängning:
Levometadon bör inte kombineras med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner), antidepressiva medel (paroxetin, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin).

MAO-hämmare:
Samtidig administrering av MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Levometadon skall ej kombineras med MAO-hämmare eller administreras inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

Serotonerga läkemedel:
Serotonergt syndrom kan uppstå vid samtidig administrering av metadon (en racemisk blandning av levometadon och dextrometadon) med petidin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare och serotoninmedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Symtomen på serotoninsyndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Opioida analgetika fördröjer ventrikeltömning och kan därmed göra testresultat ogiltiga. Passagen av teknetikum Tc 99m disofenin till tunntarmen kan hindras och aktivitet hos plasmaamylas och plasmalipas öka eftersom opioida analgetika kan orsaka sammandragning av Oddis sfinkter och ökat gallvägstryck. Dessa effekter medför fördröjd visualisering och liknar därmed gallgångsobstruktion. Det diagnostiska värdet av bestämningar av dessa enzymer kan vara försämrat under upp till 24 timmar efter intag av läkemedlet. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Användning av levometadon under graviditet måste vara strikt indicerat och åtföljas av lämplig övervakning, helst på en specialiserad vårdenhet.
Levometadon passerar placentabarriären. Kronisk användning under graviditet kan leda till tillvänjning och beroende hos fostret samt till abstinenssymtom, andningsdepression och låg kroppsvikt hos det nyfödda barnet. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Begränsade humandata från användning av levometadon under graviditet visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar.

Adekvat substitution och förebyggande av abstinenssymptom under graviditet måste säkerställas för att minimera skador på fostret. Dosökning kan vara nödvändig på grund av enzyminduktion under graviditet. Med tanke på fostrets välbefinnande kan det vara tillrådligt att dela upp den dagliga dosen för att förhindra höga maximala plasmakoncentrationer och för att kompensera den accelererade nedbrytningen av levometadon och på så sätt förhindra abstinenssymtom. Dosreduktion eller utsättande av läkemedel under graviditet måste alltid utföras under noggrann övervakning av modern

och endast efter en strikt risk/nytta-bedömning. Generellt bör inte patienten avgiftas, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan. Om möjligt bör levometadondosen reduceras strax före och under förlossningen p.g.a. risken för neonatal andningsdepression. Dosjusteringar (särskilt dosreduktion) kan vara nödvändiga inom 1-2 veckor postnatal.

En QT-förlängande effekt efter maternell levometadonexponering kan inte uteslutas, och ett 12-avlednings EKG bör tas om det nyfödda barnet har bradykardi, takykardi eller en oregelbunden hjärtrytm.

Amning
Levometadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk, och den genomsnittliga mjölk/plasma-kvoten är 0,8.

Inför beslut om att rekommendera amning vid användning av levometadon bör råd från specialistläkare tas i beaktande och hänsyn ska tas till huruvida kvinnan står på en stabil underhållsdos av levometadon samt en eventuell fortsatt användning av illegala substanser. Om amning övervägs bör dosen levometadon vara så låg som möjligt. Förskrivare bör råda ammande kvinnor att övervaka spädbarnet för sedering och andningssvårigheter och att omedelbart söka medicinsk vård om detta inträffar. Även om mängden levometadon som utsöndras i bröstmjölk inte är tillräcklig för att helt häva abstinenssymtom hos ammade spädbarn, kan det minska svårighetsgraden av neonatalt abstinenssyndrom. Om det är nödvändigt att avbryta amningen bör det göras gradvis, eftersom abrupt avvänjning kan öka abstinenssymtomen hos spädbarnet.

Fertilitet
Levometadon verkar inte försämra human kvinnlig fertilitet.
Studier på män under underhållsbehandling med metadon har visat att metadon minskar serumtestosteronnivåerna och markant minskar ejakulatvolymen och spermiernas rörlighet. Antalet spermier hos män som behandlats med metadon var dubbelt så många som hos kontroller. Detta återspeglar emellertid bristen på utspädning av sädesvätska. Effekten av metadon eller levometadon på manlig fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levometadon påverkar den psykomotoriska förmågan tills patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten bör därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän patienten är stabil och inte uppvisat några tecken på missbruk de senaste 6 månaderna. När patienten är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar från person till person, och ska bedömas av läkaren. För ytterligare information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av levometadon är i huvudsak desamma som för andra opioider. Vanligast är illamående och kräkningar som drabbar cirka 20 % av patienterna som genomgår levometadonbehandling i öppenvård, där medicinkontrollen ofta är otillräcklig.

Den allvarligaste biverkningen av levometadon är andningsdepression, som kan uppträda under stabiliseringsfasen. Andningsstillestånd, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Tabell över biverkningar
Nedanstående biverkningar presenteras enligt frekvens och organsystem. Dessa biverkningar är mer frekventa hos icke opioidtoleranta individer. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Vätskeretention Anorexi Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Eufori, hallucinationer Dysfori, agitation, insomni, desorientering, reducerad libido Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga	Sedering Huvudvärk, synkope
Ögon	Vanliga	Dimsyn, mios
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi, palpitationer, fall av förlängt QT-intervall och torsades de pointes har rapporterats vid levometadonbehandling, särskilt med höga doser.
Blodkärl	Mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Lungödem, andningssvikt Centralt sömnapnésyndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Illamående, kräkningar Förstoppning Muntorrhet, glossit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallvägsdyskinesi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga	Övergående hudutslag, svettningar Pruritus, urtikaria, andra hudutslag och mera sällan blödande urtikaria
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention och antidiuretisk effekt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Reducerad potens och amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Trötthet Ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

Vid långvarigt bruk av levometadon, som vid substitutionsbehandling, avtar biverkningarna successivt och progressivt under en period på flera veckor. Dock kvarstår ofta förstoppning och svettning. Översiktsstudier har visat att substitutionsbehandling med levometadon har extremt få biverkningar. Behandlingen har också visats vara icke-sedativ.

Långvarigt bruk av levometadon kan leda till beroende av morfintyp. Abstinenssymtomen liknar de som ses med morfin och heroin, men är mindre intensiva och mer långvariga.

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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Speciellt hos icke opioidtoleranta personer (särskilt barn) kan farlig förgiftning uppstå även vid doser som är lägre än vad som används vid substitutionsbehandling. Hos barn upp till 5 år kan förgiftning uppstå redan från doser om cirka 0,5 mg levometadon, hos äldre barn från cirka 1,5 mg och hos icke opioidtoleranta vuxna från cirka 10 mg.

Dosminskning rekommenderas om patienten uppvisar tecken och symtom på alltför kraftig effekt av levometadon vilket kännetecknas av t.ex. lättretlighet, försämrad koncentrationsförmåga, sömnighet och eventuellt yrsel i stående ställning.
Hypoglykemi har rapporterats.
Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

Överdosering karakteriseras dessutom av andningsdepression (Cheyne-Stokes andning, cyanos), extrem trötthet som kan utvecklas till minskat medvetande eller till och med koma, mios, slapp muskulatur, kall och fuktig hud och ibland bradykardi och hypotoni. Vid svåra fall av överdosering kan andningsstillestånd, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd och död inträffa.

Snabb insättning av akutmedicinska åtgärder eller intensivvård är obligatoriskt (t.ex. intubation och ventilation). Specifika opioidantagonister (t.ex. naloxon) kan användas för behandling av förgiftningssymtom. Dosen för den enskilda opioidantagonisten varierar. Det är särskilt viktigt att beakta att levometadon kan ha en långvarig hämmande effekt på andningen (upp till 75 timmar), medan opioidantagonister verkar under en mycket kortare tid (1–3 timmar). Efter att de antagonistiska effekterna börjat avta kan ytterligare injektioner därför vara nödvändiga. Åtgärder för att förhindra temperatursänkning och ersätta kärlvolym kan krävas.

Vid oral levometadonförgiftning får magsköljning endast utföras efter administrering av en antagonist. Skydd av andningsvägarna genom intubation är särskilt viktigt både vid magsköljning och före administrering av antagonister (kräkningar kan förekomma). Alkohol, barbiturater, bemegrid, fenotiazin och skopolamin får inte användas för behandling av förgiftning. En antagonist bör inte ges om det inte finns några kliniska tecken på andningssvikt eller risk för medvetslöshet. Administrering av en antagonist till patienter som är fysiskt beroende av narkotika kommer att ge akuta abstinenssymtom. Användning av antagonister till dessa patienter skall om möjligt undvikas och reserveras för fall av allvarlig andningsdepression. Administreringen bör ske med stor försiktighet.

Levometadon är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07B C05

Levometadonhydroklorid är en syntetisk opioid, ett basiskt difenylmetanderivat vars struktur är härledd från morfin.

Levometadon är R(-)-enantiomeren av metadon. S(+)-enantiomeren innehar endast 1/50 av den analgetiska effekten av R(-)enantiomeren. Den kliniska effekten av levometadon för behandling av opiat-/opioidberoende baserar sig på två mekanismer. Levometadon är en syntetisk opioidagonist och framkallar således morfinliknande effekter som dämpar absintenssymtom hos opiat-/opioidberoende personer. Beroende på dos och duration av substitutionsbehandlingen kan å andra sidan kronisk användning av oralt levometadon leda till tolerans som blockerar effekten av parenteralt administrerade opiater som subjektivt upplevs som euforiserande.

Vid substitutionsbehandling uppnås effekt 1–2 timmar efter oral administrering och effekten varar 6–8 timmar efter en enkeldos. Efter upprepad dosering ökar effektdurationen till 22–48 timmar tack vare farmakokinetisk balans, vilket möjliggör administrering en gång per dag.

Levometadon är en opioidagonist och framkallar således långvarig andningsdepression som når sin topp efter 4 timmar och kan vara i upp till 75 timmar. Förutom de typiska opioideffekterna såsom sedation, eufori och mios har levometadon även andra farmakologiska effekter såsom bradykardi, ökning av blodtrycket, bronksammandragning och minskad urinutsöndring. Långvarig användning av levometadon leder till beroende som påminner om heroin- och morfinberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Levometadon absorberas snabbt efter oral administrering. Absolut biotillgänglighet efter oral administrering är i genomsnitt cirka 82 %.

Vid en oral dygnsdos om 30 mg uppnås steady state-koncentrationer av levometadon i plasma inom 4–5 dagar.

Distribution
Distributionsvolymen är relativt stor, 3–4 l/kg. Detta innebär att den starkt lipofila substansen ackumuleras i betydande utsträckning i perifera vävnader, i fett, muskler och hud. Cirka 85 % är bundet till serumproteiner, främst till surt alfaglykoprotein och albumin.

Metabolism
Hittills har 32 metaboliter av metadon identifierats. Två farmakologiskt aktiva metaboliter står för endast 2 % av den administrerade dosen. Metadon och dess metaboliter ackumuleras huvudsakligen i lungor, lever, njurar, mjälte och muskler.

Eliminering
Metadon och dess metaboliter elimineras via njurarna och i galla. Vid höga doser är eliminering via njurarna (vilket är starkt beroende av pH-värdet) den huvudsakliga elimineringsvägen; om dosen överstiger 160 mg utsöndras cirka 60 % som oförändrat metadon. 10–45 % av total utsöndrad mängd utsöndras i galla.

Den terminala halveringstiden i plasma är föremål för betydande individuell variation (mellan 14 och

55 timmar). Den ökar med behandlingens längd, hos äldre och hos patienter med kroniska leversjukdomar.

Levometadon är inte dialyserbart. I händelse av anuri finns det dock ingen risk för ackumulering eftersom eliminering i sådana fall endast sker via feces.

Särskilda patientgrupper
Levometadon utsöndras i bröstmjölk och passerar placenta. Koncentrationen i navelsträngsblodet är lägre än i moderns plasma. Det finns ingen korrelation mellan koncentrationen i moderns plasma/navelsträngsblodet och koncentrationerna i fostervatten.
På grund av ökad exponering bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier var andningsvägarna (andningsdepression) och levern (ökad ALAT-aktivitet, hypertrofi i leverceller, eosinofiliska cytoplasmiska förändringar) de huvudsakliga målorganen efter subkronisk och kronisk administrering.

Mutagen och karcinogen potential
In vitro- och *in vivo*-studier för att undersöka gentoxiciteten av metadon har gett motstridiga resultat som tyder på en liten klastogen potential. För närvarande kan man inte dra några slutsatser vad gäller risk vid klinisk användning. Långtidsstudier på råttor och möss har inte påvisat någon karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet
Levometadon har inte studerats tillräckligt. Höga doser av metadon orsakade missbildningar hos murmeldjur, hamster och mus, där de flesta rapporter omfattade exencefali och defekter i det centrala nervsystemet. Neuralrörsdefekter i cervikalregionen finns i enstaka fall rapporterade hos möss. Utebliven stängning av neuralröret sågs hos kycklingembryo. Metadon var inte teratogent hos råtta och kanin. Hos råtta fann man mindre kullstorlek samt ökad dödlighet, hämning av tillväxten, neurologiska beteendeeffekter och minskad vikt av hjärnan hos avkomman. Minskad benbildning i fingrarna, bröstbenet och skallbenet sågs hos möss samt ett lägre antal foster per kull.

Hos råttor resulterade 5-dagars administrering av metadon 20 mg/kg/dag i viktminskning av prostata, sädesblåsan och testiklarna. Avkomman från metadonbehandlade hannar (upp till 38 mg/kg/dag) visade ökad neonatal mortalitet (upp till 74 %).

Oral metadonadministrering till råttor från graviditetsdagarna 14 till 19 ledde till en signifikant minskning av testosteronnivåerna i blodet hos den manliga avkomman (antagonisering med naloxon möjlig).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E 218)
Betainhydroklorid
Glycerol (E 422)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg: 30 månader
10-75 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml bruna plastflaskor(PET) med blå, säkerhetsförsegling och barnskyddande skruvlock (PP).
Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 7 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 57309
10 mg: 57334
15 mg: 57310
20 mg: 57335
25 mg: 57336
30 mg: 55302
35 mg: 55303
40 mg: 55304
45 mg: 57025
50 mg: 57026
55 mg: 57027
60 mg: 57028
65 mg: 57029
70 mg: 57030
75 mg: 57031

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-05-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-28