

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levopidon 2,5 mg tabletter

1 tablett innehåller 2,5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 53,9 mg laktos (som monohydrat) och 6,1 mg sackaros.

Levopidon 5 mg tabletter

1 tablett innehåller 5 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 107,7 mg laktos (som monohydrat) och 12,2 mg sackaros.

Levopidon 10 mg tabletter

1 tablett innehåller 10 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 107,7 mg laktos (som monohydrat) och 12,2 mg sackaros.

Levopidon 20 mg tabletter

1 tablett innehåller 20 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 215,5 mg laktos (som monohydrat) och 24,3 mg sackaros.

Levopidon 30 mg tabletter

1 tablett innehåller 30 mg levometadonhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 tablett innehåller 323,2 mg laktos (som monohydrat) och 36,5 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

2,5 mg

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med "L2" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diametern är $7,1 \pm 0,2$ mm och tjockleken $2,8 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

5 mg

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med "L5" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diametern är $9,2 \pm 0,2$ mm och tjockleken $3,9 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg

Vit till benvit, avlång, bikonvex tablett, präglad med "L10" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Längden är $13,5 \pm 0,2$ mm, bredden $5,5 \pm 0,2$ mm och tjockleken $3,6 \pm 0,5$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

20 mg

Vit till benvit, rund tablett, konvex och präglad med "L20" på ena sidan och med en krysskåra på andra sidan. Diametern är $12,1 \pm 0,2$ mm och tjockleken $4,8 \pm 0,6$ mm. Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

30 mg

Vit till benvit, oval, bikonvex tablett, präglad med "L30" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Längden är $17,5 \pm 0,2$ mm, bredden $9,0 \pm 0,2$ mm och tjockleken $6,2 \pm 0,8$ mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levopidon är avsett för vuxna ≥ 18 år som substitutionsbehandling vid opioidberoende i kombination med lämplig medicinsk, social och psykosocial vård.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med levometadon bör helst initieras av en specialist som en del av ett integrerat behandlingsprogram för läkemedelsassisterad rehabilitering av opioidberoende vuxna patienter, vilket inkluderar medicinsk, social och psykologisk behandling, godkänt av relevant myndighet.

Levometadon är ungefär dubbelt så potent som metadonracemat.

Vid byte från metadon till levometadon kan substanserna i allmänhet bytas på ett säkert sätt med ett dosförhållande på 2:1 (metadon: levometadon).

Det finns tecken på en mer uttalad frisättning av levometadon vid administrering av metadonracemat, vilket kan påverka denna kvot. Detta måste beaktas vid dosering.

Dosering

Dosen baseras på uppkomst av abstinenssymtom och ska anpassas för varje patient enligt individuell situation och subjektiv upplevelse. Underhållsdosen ska i allmänhet vara den lägsta dos som krävs för att kontrollera abstinenssymtom.

Vanlig initialdos är 5-15 mg. För patienter med hög opioidtolerans är initialdosen 12,5-20 mg. Dosen trappas upp i steg om 5 mg 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 berusningsberoende och inte uppvisar kliniska tecken på psykomotorisk påverkan eller abstinenssymtom.

Vanlig dos är 30-60 mg levometadon per dag, men vissa individer kan behöva högre doser. 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 substanser på ett tillförlitligt sätt har uteslutits. Levometadon administreras vanligtvis en gång dagligen.

Om patienten har behandlats med en kombinerad agonist/antagonist (t.ex. buprenorfin) ska dosen reduceras gradvis, när levometadonbehandlingen påbörjas. Om levometadonbehandlingen avbryts och ett byte till sublingual buprenorfinbehandling planeras (särskilt i kombination med naloxon), ska levometadondosen initialt reduceras till 15 mg/dag för att undvika utsättningssymtom orsakade av buprenorfin/naloxon.

Dygnsdosen av levometadon kan behöva höjas till följd av interaktioner och/eller enzyminduktion orsakad 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 vid behov.

För mer information hänvisas till nationella riktlinjer för metadonbehandling.

Utsättning av behandling

Behandling ska sättas ut vid otillräcklig effekt eller om patienten inte tolererar den. Effekten ska utvärderas i enlighet med nationella riktlinjer.

Utsättning av behandling ska ske genom en gradvis dosminskning. 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

En lägre dos rekommenderas till äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas om levometadon används hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsintervallet bör förlängas i enlighet därmed.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för levometadon för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Övriga tillstånd

Patienter med hypotyreos, myxödem, urinrörsförträngning, astma eller minskad lungvolym eller prostataförstoring ska ges en lägre initialdos.

Administreringssätt

Detta läkemedel är endast avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas hela eller lösas upp i vatten, apelsin- eller äppeljuice. Lösningen är avsedd att intas omedelbart (t.ex. om lösningen färdigställts av farmaceut).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Barn och ungdomar under 18 år.
- 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.

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.

Försiktighet vid användning av levometadon är som vid användning av opiater generellt.

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

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel (t.ex. opioider, alkohol, barbiturater och andra kraftigt sederande och psykoaktiva 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).

Opioidbruksyndrom (missbruk och beroende):

I likhet med andra opioider kan tolerans, fysiskt och/eller psykologisk 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 personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest eller personlighetsstörning).

Patienter ska övervakas avseende tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning). Detta inkluderar genomgång av samtida opioider och psykoaktiva läkemedel (som 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.

Samtidig behandling med narkotiska antagonist 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.

Lever och gallvägssjukdomar

Levometadon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, vilket ökar risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste levometadon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

Vid nedsatt lever- eller 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 metaboliseras 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).

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.

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).

Hyperalgesi: Som med andra opioider ska möjligheten till opioidinducerad hyperalgesi övervägas vid otillräcklig smärtkontroll som svar på en ökad dos av levometadon. Dosreduktion eller översyn av behandlingen kan vara indicerad.

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.

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.

Pediatrisk population

Barn är känsligare än vuxna, vilket gör att förgiftning kan inträffa vid mycket låga doser. För att undvika oavsiktligt intag av levometadon hos barn ska levometadon, i de fall där det tas i hemmet, förvaras på en säker plats utom räckhåll för barn.

Levopidon innehåller sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Levopidon innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De flesta interaktionsstudier har genomförts med metadon och gäller även för levometadon.

Farmakokinetiska interaktioner

P-glykoproteinhämmare

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).

Följderna 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, itraconazol, ketokonazol, fluvoxamin, cimetidin, 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 står på underhållsbehandling med levometadon, bör man vara medveten om risken för överdosering.

Fluoxetin ökar koncentrationen av levometadon genom hämning av CYP2D6.

Läkemedel 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, abakavir, lopinavir/ritonavir och ritonavir/sakvinavir) 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. Ökningen 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 toxiska effekter av zidovudin, vilka kan göra att dosen zidovudin måste sänkas.

Didanosin och stavudin

Levometadon fördröjer 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 35 % minskning av abakavir $C_{\max}$ samt en timmes fördröjning av $t_{\max}$, medan AUC förblev 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 bryter ner läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med levometadon och abakavir ska övervakas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom, vilka indikerar underdosering och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av levometadon.

CYP2D6-substrat

Levometadon kan fördubbla serumnivåerna av desipramin, ett CYP2D6-substrat. Hämmning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via detta enzym. Dessa produkter omfattar bland annat tricykliska antidepressiva medel (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 prodrug som kräver metabolisk aktivering genom CYP2D6. Tamoxifen har en aktiv metabolit, endoxifen, som bildas via CYP2D6 och som bidrar väsentligt till effekten av tamoxifen. Hämmning av CYP2D6 av levometadon kan leda till minskade plasmakoncentrationer av endoxifen.

Farmakodynamiska interaktioner

Opioidantagonister

Naloxon och naltrexon motverkar effekten av levometadon och orsakar abstinens. På liknande sätt kan även buprenorfin utlösa 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 CNS-depressiva effekten; därför kan det vara nödvändigt att reducera dosen av det ena eller båda läkemedlen. Dosnivåer 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.

Propulsionsdämpande medel

Samtidig användning av levometadon och propulsionsdämpande medel (loperamid och difenoxilat) kan framkalla svårartad förstoppning och öka hämningen av det centrala nervsystemet. Opioider, i kombination med antikolinerga medel, kan orsaka svår förstoppning eller paralytisk ileus, särskilt vid långtidsanvändning.

QT-förlängning

Levometadon ska inte användas i kombination med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flekainid), antipsykotika (tioridazin, haloperidol, sertindol, fentiaziner, ziprasidon och risperidon), antidepressiva medel (paroxetin, fluoxetin, citalopram, ecitalopram, sertralin) eller antibiotika (erytromycin, klaritromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

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 serotonin syndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

MAO-hämmare

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan resultera i förstärkt CNS-hämmning, allvarlig hypotoni och/eller andningsstillestånd. Levometadon ska inte användas i kombination med MAO-hämmare eller administreras inom två veckor efter sådan behandling (se avsnitt 4.3).

Opioider som levometadon 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 upp till 24 timmar efter intag av läkemedlet. Trycket i cerebrospinalvätskan (CSF) kan vara förhöjt; effekten är sekundär till andningsdepressionen – inducerad koldioxidretention.

Samtidig administrering av levometadon med metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer, inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationen av levometadon med potentiell minskning av klinisk effekt.

Försiktighet bör därför iaktas när metamizol och levometadon administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

Gabapentinoider:

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

Cannabidiol

Samtidig administrering av cannabidiol kan resultera i ökad plasmakoncentration av metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade humandata från användning av levometadon under graviditet visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. Abstinenssymtom/andningsdepression kan uppstå hos nyfödda barn till mödrar som kroniskt behandlats med levometadon under graviditeten. 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.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Generellt bör inte patienten avgiftas, speciellt inte efter 20:e graviditetsveckan. Om möjligt ska levometadondosen reduceras strax före och under förlossningen p.g.a. risken för neonatal andningsdepression.

Vissa observationsstudier har rapporterat medfödda missbildningar och utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning hos barn födda av kvinnor som behandlats med metadon för opioidbrukssyndrom under graviditet. På grund av otillräckliga studier och påverkan av maternella, familjära, sociala och miljömässiga faktorer kopplade till opioidbrukssyndrom kan dock inga slutsatser dras om metadonets inverkan.

Amning

Levometadon utsöndras i låg koncentration i bröstmjölken.

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 bröstmjölken 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

Det saknas data om eventuella effekter av levometadon på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levometadon påverkar den psykomotoriska förmågan till dess att patienten har stabiliserats på en lämplig dosnivå. Patienten ska därför inte framföra fordon eller använda maskiner förrän stabilisering uppnåtts och patienten inte uppvisat några tecken på missbruk under de senaste sex månaderna. Hur snart en patient är kapabel att framföra fordon och använda maskiner varierar avsevärt mellan individer och ska avgöras av läkaren. För mer information, se nationella riktlinjer för levometadonbehandling.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av metadonbehandling är i huvudsak desamma som vid behandling med andra opioider. De vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar som ses hos cirka 20 % av de patienter som genomgår metadonbehandling i öppenvård, där läkemedelskontrollen ofta är otillfredsställande.

Den allvarligaste biverkningen av metadon är andningsdepression. Detta kan uppkomma under stabiliseringsfasen. Andningsstillestånd, chock och hjärtstillestånd har förekommit.

Förteckning över biverkningar i tabellform

Nedanstående biverkningar presenteras enligt frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: 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).

Organklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Reversibel trombocytopeni har rapporterats hos opioidpatienter med kronisk hepatit
Metabolism och nutrition	Vanliga	Vätskeretention
	Mindre vanliga	Anorexi
	Ingen känd frekvens	Hypokalemi, hypomagnesemi, hypoglykemi
Psykiska störningar	Vanliga	Eufori, hallucinationer
	Mindre vanliga	Dysfuri, agitation, insomni, desorientering, reducerad libido
	Ingen känd frekvens	Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sedering
	Mindre vanliga	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
Blodkär	Mindre vanliga	Ansiktsrodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Lungödem, andningssvikt

	Ingen känd frekvens	Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar
	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Muntorrhet, glossit
	Ingen känd frekvens	Akut pankreatit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallvägsdyskinesi
	Ingen känd frekvens	Oddis sfinkterdysfunktion
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Övergående hudutslag, svettningar
	Mindre vanliga	Klåda, nässelutslag, andra hudutslag och mera sällan blödande nässelutslag
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	Trötthet
	Mindre vanliga	Ödem i nedre extremiteter, asteni, ödem
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 diacetylmorfin (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 via

Läkemedelverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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 vid 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, sömnhet och eventuellt yrsel i stående ställning. Hypoglykemi har rapporterats.

Överdoseringskaraktäriseras dessutom av andningsdepression (Cheyne-Stokes andning, cyanos), kraftig trötthet som kan utvecklas till sänkt 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 kärldvolymer 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 ska om möjligt undvikas och reserveras för fall av allvarlig andningsdepression. Administreringen bör då ske med stor försiktighet.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av metadon.

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 innehåller 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 abstinenssymtom hos opiat-/opioidberoende personer. Beroende på dos och duration av substitutionsbehandlingen kan dessutom långtidsanvändning av oralt levometadon leda till tolerans, som blockerar effekten av de 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 sedering, eufori och mios har levometadon även andra farmakologiska effekter såsom bradykardi,

ökning av blodtrycket, bronsksammandragning 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

Levometadon har en relativt stor distributionsvolym på 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.

Halveringstiden i plasma är föremål för betydande individuell variation (mellan 14 och 55 timmar) och minskar vid långtidsbehandling på grund enzymatisk autoinduktion. Halveringstiden ökar hos äldre och hos patienter med kronisk leversjukdom på grund av minskad clearance/eliminering av metadon.

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

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/navelsträngsblod 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 råtta och mus 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 centrala nervsystemet. Enstaka fall av neuralrörsdefekter (rachischisis) i cervikalregionen hos möss rapporterades. Utebliven tillslutning av neuralröret sågs hos kycklingembryo. Metadon var inte teratogent hos råtta och kanin. Hos råtta konstaterades även mindre kullstorlek samt ökad dödlighet, tillväxthämning, neurologiska beteendeeffekter och minskad vikt av hjärnan hos avkomman. Hos mus sågs minskad benbildning i fingrarna, bröstbenet och skallbenet samt ett lägre antal foster per kull.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Laktosmonohydrat
Komprimerbar sackaros (96 % sackaros, 4 % maltodextrin)
Magnesiumsterat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i ogenomskinligt blister av PCV/PVdC (undersida), laminerat med aluminium (ovansida).

Förpackningsstorlekar: 20 eller 100 tabletter.

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

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 58449
5 mg: 58450
10 mg: 58451

20 mg: 58452
30 mg: 58453

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-02-17

Datum för förnyat godkännande: 2024-09-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-25