

 13. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levopidon, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31373

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levopidon

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Levopidon 2,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg levomethadonhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 53,862 mg lactose (som monohydrat) og 6,075 mg saccharose.

Levopidon 5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg levomethadonhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 107,726 mg lactose (som monohydrat) og 12,150 mg saccharose.

Levopidon 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg levomethadonhydrochlorid

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 107,726 mg lactose (som monohydrat) og 12,150 mg saccharose.

Levopidon 20 mg tabletter

Hver tablet indeholder 20 mg levomethadonhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 215,451 mg lactose (som monohydrat) og 24,300 mg saccharose.

Levopidon 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg levomethadonhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 323,177 mg lactose (som monohydrat) og 36,450 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

2,5 mg:

Hvid til råhvid, rund tablet med en diameter på 7,1 ± 0,2 mm og en tykkelse på 2,8 ± 0,5 mm. Den ene side er konveks og præget med ’L2’. Den anden side har delekærv. Tabletten kan deles i to lige store doser.

5 mg:

Hvid til råhvid, rund tablet med en diameter på 9,2 ± 0,2 mm og en tykkelse på 3,9 ± 0,5 mm. Den ene side er konveks og præget med ’L5’. Den anden side har delekærv. Tabletten kan deles i to lige store doser.

10 mg:

Hvid til råhvid, aflang, bikonveks tablet med en længde på 13,5 ± 0,2 mm, en bredde på 5,5 ± 0,2 mm og en tykkelse på 3,6 ± 0,5 mm. Den ene side er er præget med ’L10’. Den anden side har delekærv. Tabletten kan deles i to lige store doser.

20 mg:

Hvid til råhvid, rund tablet med en diameter på 12,1 ± 0,2 mm og en tykkelse på 4,8 ± 0,6 mm. Den ene side er konveks og præget med ’L20’. Den anden side har krydsdelekærv.

Tabletten kan deles i to eller fire lige store doser.

30 mg:

Hvid til råhvid, oval, bikonveks tablet med en længde på 17,5 ± 0,2 mm, en bredde på 9,0 ± 0,2 mm og en tykkelse på 6,2 ± 0,8 mm. Den ene side er er præget med ’L30’. Den anden side har delekærv. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Levopidon er indiceret til voksne ≥18 år til substitutionsbehandling til opretholdelse af opioidafhængighed sideløbende med medicinsk og psykologisk behandling samt social rehabilitering.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med levomethadon bør fortrinsvis initieres af en specialist som led i et integreret behandlingsprogram for voksne med lægemiddelassisteret rehabilitering af opioidafhængighed, som omfatter medicinsk og psykologisk behandling samt social rehabilitering, der er godkendt af en relevant myndighed.

Levomethadon er cirka dobbelt så potent som methadonracematet, og generelt kan de to lægemidler på sikker vis erstattes med hinanden i et forhold på 2:1. Der er indikationer på, at frigivelsen af levomethadon er mere udtalt, når methadonracemat administreres, hvilket kan ændre dette forhold. Dette skal overvejes i doseringen.

Dosering

Dosis er fastlagt på basis af opståen af abstinenssymptomer og skal tilpasses hver patient afhængigt af den enkelte situation og den subjektive opfattelse. Vedligeholdelsesdosis er normalt den mindste dosis, der holder abstinenssymptomerne under kontrol.

Den sædvanlige startdosis er 5-15 mg. Startdosis til patienter med høj opioidtolerance er 12,5-20 mg. Dosis øges i trin på 5 mg ad gangen over en periode på tre uger, sædvanligvis til 35 eller 40 mg. Efter en anbefalet stabiliseringsperiode på fire uger justeres dosis, indtil patienten ikke har behov for intoksikation og ikke har kliniske tegn på indvirkning på den psykomotoriske funktion eller abstinenssymptomer.

Den sædvanlige dosis er 30-60 mg levomethadon om dagen, men nogle personer har brug for højere doser. En dosis højere end 50-60 mg levomethadonhydrochlorid bør kun undtagelsesvis administreres, når det er dokumenteret nødvendigt, efter en pålidelig udelukkelse af samtidig anvendelse af andre narkotiske lægemidler. Levomethadon administreres normalt en gang daglig.

Hvis patienten er blevet behandlet med en kombineret agonist/antagonist (f.eks. buprenorphin), skal dosis reduceres gradvist, når levomethadonbehandlingen påbegyndes. Hvis behandlingen med levomethadon afbrydes, og der er planlagt en ændring i behandlingen til sublingual buprenorphinbehandling (særligt i kombination med naloxon), skal levomethadondosis reduceres til 15 mg/dag for at undgå abstinenssymptomer forårsaget af buprenorphin/naloxon.

Som følge af interaktioner og/eller enzymatisk induktion forårsaget af andre lægemidler (se pkt. 4.5) kan der opstå behov for øgning af den daglige dosis levomethadon. Derfor skal selv patienter med en tilpasset, stabil behandling monitoreres for abstinenssymptomer og dosis justeres yderligere om nødvendigt.

Der henvises til nationale retningslinjer for methadonbehandling.

Seponering af behandling

Behandlingen bør seponeres, hvis virkningen ikke er tilstrækkelig, eller hvis patienten ikke kan tolerere behandlingen Virkningen skal vurderes i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Når behandlingen skal seponeres, bør dette ske med en gradvis nedsættelse af dosis. Til at begynde med kan dosis nedsættes relativt hurtigt, men i slutfasen skal dosis nedsættes langsomt (daglig med 20 mg og nedefter).

Særlige populationer

*Ældre*

Det anbefales at nedsætte dosis hos ældre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Kronisk viral hepatitis er almindelig hos stofmisbrugere. Forsigtighed tilrådes, hvis Levopidon skal anvendes til patienter med nedsat leverfunktion. Hos patienter med levercirrhose er metabolismen forsinket, og den præsystemiske virkning er nedsat. Dette kan resultere i højere plasmaniveauer af levomethadon. Levopidon bør indgives i en lavere dosis end den anbefalede, og patientens kliniske respons bør anvendes som retningslinje for den videre dosering.

*Nedsat nyrefunktion*

Der bør udvises forsigtighed, hvis levomethadon anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion Dosis skal nedsættes afhængigt af nyrefunktionen.

*Pædiatrisk population*

Levomethadons sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt.

*Andre forhold*

Patienter med hypotyreose, myxødema, urinrørsforsnævring, astma eller nedsat lungevolumen eller prostatahypertrofi skal have en lavere startdosis.

Indgivelsesmåde:

Dette lægemiddel er kun til oral anvendelse.

Tablettene kan tages hele eller let opløses i vand, appelsinjuice eller æblejuice. Opløsningerne er beregnet til øjeblikkelig indtagelse (f.eks. ved abstinensbehandling som gives af farmaceut).

Halve eller kvart tabletter, der er taget ud af den originale beholder, skal opbevares beskyttet mod lys og utilgængeligt for børn. Dosis af de halve eller kvarte tabletter skal registreres på opbevaringsstedet.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Børn og unge under 18 år
* Samtidig administration af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og inden for to uger efter seponering af behandling med disse.
* Narkotiske antagonister eller narkotiske agonister/antagonister (f.eks. pentazocin og buprenorphin) må ikke anvendes under substitutionsbehandling undtagen til behandling af overdosering.
* Respirationsdepression
* Akut obstruktiv lungesygdom.
* Patienter, der er afhængige af ikke-opioide lægemidler.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når der anvendes levomethadon, er det vigtigt at overveje, at levomethadon er cirka dobbelt så potent som methadon-racematet (se også pkt. 4.2). Patienter skal oplyses om risikoen for overdosering.

Der er indberettet tilfælde af forlænget QT-interval og torsade de pointes under behandling med levomethadon, især ved høje doser. Levomethadon skal administreres med forsigtighed til patienter, der er i risiko for udvikling af forlænget QT-interval, f.eks. i tilfælde af:

* QT-forlængelse i anamnesen
* fremskreden hjertesygdom
* samtidig behandling med lægemidler med potentiale for QT-forlængelse.
* samtidig behandling med CYP3A4-inhibitorer
* elektrolytforstyrrelser (hypokalæmi, hypomagnesæmi)

EKG-monitorering bør overvejes hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse, især hos ældre kvinder.

Der gælder samme særlige forholdsregler for anvendelse af levomethadon som for anvendelse af opioider generelt.

Akut astmaanfald, kronisk obstruktiv lungesygdom eller cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoxi eller hypercapni er relative kontraindikationer. Hvert enkelt tilfælde skal vurderes individuelt.

Risiko ved samtidig brug af sederende lægemidler såsom benzodiazepiner og beslægtede lægemidler (f.eks. opioider, alkohol, barbiturater og andre stærke sedativer og psykoaktive lægemidler):

Samtidig brug af levomethadon og sederende lægemidler såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af disse sederende lægemidler forbeholdes patienter, hvor andre behandlingsmuligheder ikke kan anvendes. Hvis det besluttes at ordinere Levopidon samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig.

Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at oplyse patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Som med andre opioider kan tolerance, fysisk og/eller psykologisk afhængighed udvikle sig ved gentagen administration af levomethadon.

Forkert brug eller forsætligt misbrug af Levopidon kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelse øges hos patienter med en personlig eller en familieanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrugsforstyrrelser (herunder alkoholforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. større depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om nye recepter). Dette omfatter gennemgangen af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en specialist i vanedannelse overvejes.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der møder op på klinikken med CSA, skal det overvejes at reducere den samlede opioiddosering.

Samtidig behandling med narkotiske antagonister eller blandede agonister/antagonister skal undgås (med undtagelse af behandling af overdosering), da det kan fremkalde abstinenssymptomer hos fysisk afhængige patienter.

I starten af perioden med øgning af dosis skal patienten observeres efter indgift for at registrere eventuelle unormale virkninger/bivirkninger. Patienten vil have forhøjede serumniveauer i op til to timer, og det er vigtigt, at eventuelle reaktioner på overdosis eller andre farlige/alvorlige reaktioner registreres.

I tilfælde af nedsat lever- og nyrefunktion skal levomethadon anvendes med forsigtighed. Levomethadons metabolisme kan være nedsat i tilfælde af nedsat leverfunktion, og dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Der skal indgives en lavere startdosis til patienter med hypothyroidisme, myxødem (det kan øge risikoen for respirationsdepression og forlænget CNS-depression), nedsat nyrefunktion (øget risiko for kramper) og nedsat leverfunktion (opioider metaboliseres i leveren), astma eller nedsat lungevolumen (det kan nedsætte respirationen og øge luftvejsmodstanden) urinrørsforsnævring eller prostatahypertrofi (det kan forårsage urinretention) (se pkt. 4.2).

Der skal udvises stor forsigtighed i tilfælde af muligt hovedtraume eller tilstande med øget intrakranielt tryk. Levomethadon bør ikke anvendes til patienter med intestinal pseudo-obstruktion af tarmene eller akut inflammatorisk mave-tarmsygdom.

*Nedsat koncentration af kønshormoner og øget koncentration af prolactin*

Langvarig brug af opioider kan være associeret med nedsat koncentration af kønshormoner og øget koncentration af prolactin. Symptomerne inkluderer nedsat libido, impotens eller amenoré.

*Hypoglykæmi*

Der er observeret hypoglykæmi i forbindelse med overdosering af methadon (en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon) eller ved dosisøgning af methadon. Regelmæssig monitorering af blodglucose anbefales ved dosisøgning (se pkt. 4.8 og pkt. 4.9).

*Binyrebarksufficiens*

Opioider kan forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, som kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symptomer på binyrebarkinsufficiens kan omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, voldsom træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.

Hos patienter med nyresten og hos patienter med galdesten kan det være nødvendigt at administrere atropin eller andre spasmolytika profylaktisk.

Ældre patienter og patienter med hjertekarsygdomme har øget risiko for hypotension og synkope.

*Pædiatrisk population*

Børn er mere følsomme end voksne. Derfor kan forgiftning forekomme ved meget lave doser. Hvis levomethadon tages i hjemmet, skal det opbevares utilgængeligt for børn for at undgå, at børn utilsigtet indtager levomethadon.

Levopidon indeholder saccharose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactose­malabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Levopidon indeholder lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De fleste interaktionsforsøg er blevet udført med methadon og er også gældende for levomethadon.

Farmakokinetiske interaktioner

*P-glykoproteinhæmmere*

Levomethadon er et substrat af P-glycoprotein. Alle lægemidler, der hæmmer P-glyco-protein (f.eks. quinidin, verapamil, ciclosporin) kan derfor øge serumkoncentrationerne af levomethadon. Levomethadons farmakodynamiske virkning kan også øges på grund af øget passage over blod-hjerne-barrieren.

*CYP3A4-induktorer*

Levomethadon er et substrat af CYP3A4 (se pkt. 5.2). Ved induktion af CYP3A4 øges levomethadons clearance, og plasmaniveauet nedsættes. Inducering af dette enzym (barbiturater, carbamazepin, phenytoin, nevirapin, rifampicin, efavirenz, amprenavir, spironolacton, dexamethason og Hypericum perforatum (Johannesurt)) kan forårsage hepatisk metabolisme. Eksempelvis faldt den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration og AUC med henholdsvis 48 % og 57 % hos patienter behandlet med levomethadon (15-50 mg daglig) efter tre ugers behandling med 600 mg efavirenz daglig.

Konsekvenserne af enzyminduktion er tydeligere, hvis induceren administreres efter behandling med levomethadon er påbegyndt. Der er rapporteret abstinenssymptomer efter sådanne interaktioner, og det kan derfor være nødvendigt at øge dosis af levomethadon. Hvis behandling med en CYP3A4-inducer afbrydes, skal dosis af levomethadon reduceres.

*CYP3A4-hæmmere*

Levomethadon er et substrat af CYP3A4 (se pkt. 5.2). Ved hæmning af CYP3A4 nedsættes levomethadons clearance. Samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (f.eks. cannabinoider, clarithromycin, delavirdin, erythromycin, fluconazol, grapefrugtjuice, itraconazol, ketoconazol, fluvoxamin, cimetidin, nefazodon og telithromycin) kan resultere i forøgede plasmakoncentrationer af levomethadon. Der er set en stigning på 40-100 % i forholdet mellem serumniveauerne og dosis af levomethadon ved samtidig behandling med fluvoxamin. Hvis disse lægemidler ordineres til patienter, som er i vedligeholdelses­behandling med levomethadon, skal man være opmærksom på risikoen for overdosering.

Fluoxetin øger koncentrationen af levomethadon gennem hæmning af CYP2D6.

*Lægemidler, der påvirker urinens surhedsgrad*

Levomethadon er en svag base. Forbindelser, der gør urinen sur (som ammoniumchlorid og ascorbinsyre) kan øge levomethadons renale clearance. Patienter, der behandles med levomethadon, anbefales at undgå produkter, der indeholder ammoniumchlorid.

*Samtidig behandling af HIV-infektioner*

Visse proteasehæmmere (amprenavir, nelfinavir, abacavir, lopinavir/ritonavir og ritonavir/saquinavir) synes at kunne nedsætte serumniveauerne af levomethadon. Ved administration af ritonavir alene er der set en fordobling i AUC for levomethadon. Plasmaniveauerne af zidovudin (en nukleosidanalog) øges ved indgift af levomethadon efter både oral og intravenøs indgift af zidovudin. Dette er mest udpræget efter oral indgift, sammenlignet med efter intravenøs indgift af zidovudin. Denne observation er sandsynligvis forårsaget af hæmning af glucuronidering af zidovudin og deraf følgende nedsat renal clearance af zidovudin. Under behandling med levomethadon skal patienter monitoreres nøje for tegn på toksicitet forårsaget af zidovudin. Det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis af zidovudin.

*Didanosin og stavudin:*

Levomethadon forsinker absorptionen og øger first-pass metabolisme af stavudin og didanosin, hvilket resulterer i nedsat biotilgængelighed af stavudin og didanosin.

*Abacavir:*

I et farmakokinetisk forsøg viste samtidig administration af levomethadon og 600 mg abacavir to gange daglig en reduktion på 35 % af abacavir Cmax og en times forsinkelse i tmax, men AUC var uændret. Ændringerne i farmakokinetikken for abacavir anses ikke for klinisk relevante. I dette forsøg øgede abacavir den gennemsnitlige systemiske clearance af levomethadon med 22 %. Induktionen af lægemiddelmetaboliserende enzymer kan derfor ikke udelukkes. Ved fastlæggelsen af dosis bør patienter, der behandles med levomethadon og abacavir, overvåges for tegn på abstinenssymptomer, da det af og til kan være nødvendigt at dosistitrere levomethadon igen.

*CYP2D6-substrater*

Levomethadon kan fordoble serumniveauerne af desipramin, et CYP2D6-substrat. Hæmning af CYP2D6 kan medføre øgede plasmakoncentrationer af samtidig administrerede lægemidler, der metaboliseres via dette enzym. Disse lægemidler omfatter, men er ikke begrænset til, tricykliske antidepressiva (såsom clomipramin, nortriptylin og desipramin), phentiazin-neuroleptika (f.eks. perphenazin og thioridazin), risperidon, atomoxetin, nogle Type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flecainid) og metoprolol.

Tamoxifen er et prodrug, der kræver metabolisk aktivering via CYP2D6. Tamoxifen har en aktiv metabolit, endoxifen, der dannes via CYP2D6, og som bidrager væsentligt til virkningen af tamoxifen. Levomethadons hæmning af CYP2D6 kan føre til nedsat plasmakoncentration af endoxifen.

Farmakodynamiske interaktioner

*Opioidantagonister*

Naloxon og naltrexon modvirker virkningerne af levomethadon og forårsager abstinenser. Buprenorphin kan tilsvarende også udløse abstinenssymptomer.

*Sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig brug af opioider og lægemidler med beroligende virkning på centralnerve­systemet, såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, øger risikoen for respirationsdepression, hypotension, kraftig sedation, koma og død pga. den additive effekt af CNS-suppression, derfor kan det være nødvendigt at reducere dosis af det ene eller begge lægemidler. Dosis og behandlingsvarighed ved samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). Ved behandling med levomethadon medfører den langsomt eliminerede forbindelse levomethadon en langsom toleranceudvikling, og hver øgning af dosis kan efter 1-2 uger give anledning til symptomer på respirationsdepression. Dosisjusteringer skal derfor foretages med forsigtighed, og dosis øges gradvist under omhyggelig observation.

*Hæmning af peristaltikken*

Samtidig anvendelse af levomethadon og lægemidler, der hæmmer peristaltikken (loperamid og diphenoxylat) kan resultere i alvorlig obstipation og øge de CNS-depressive virkninger. Opioidanalgetika, i kombination med antikolinergika, kan resultere i alvorlig forstoppelse eller paralytisk ileus, især ved langvarig anvendelse.

*QT-forlængelse*

Levomethadon bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, der potentielt kan medføre forlængelse af QT-intervallet, såsom antiarytmika (sotalol, amiodaron, flecainid), antipsykotika (thioridazin, haloperidol, sertindol, phenotiaziner, ziprasidon og risperidon), antidepressiva (paroxetin, fluoxetin, citalopram, escitalopram, sertralin) eller antibiotika (erythromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

*Serotonerge lægemidler*

Der kan forekomme serotoninsyndrom ved samtidig administration af methadon (en racemisk blanding af levomethadon og dextromethadon) og pethidin, monoaminooxidase (MAO)-hæmmere og serotonerge præparater som f.eks. selektive serotoningen­optags­hæmmere (SSRI´er), serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI´er) og tricykliske antidepressiva (TCA’er). Symptomerne på serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

*MAO-hæmmere*

Samtidig administration af MAO-hæmmere kan resultere i forstærket CNS-hæmning, alvorlig hypotoni og/eller apnø. Levomethadon bør ikke kombineres med MAO-hæmmere eller anvendes to uger efter en sådan behandling (se pkt. 4.3).

Opioidanalgetika forsinker ventrikeltømningen, så visse prøveresultater bliver ugyldige.

Passagen af technetium Tc 99m-disofenin til tyndtarmen kan blive forhindret, og aktiviteten af plasmaamylase og plasmalipase kan stige, fordi opioidanalgetika kan forårsage forsnævring af sfinkter Oddi og øget tryk i galdegangen. Disse virkninger fører til forsinket visualisering og ligner dermed obstruktion af galdegangen. Den diagnostiske værdi af bestemmelsen af disse enzymer kan være forringet i op til 24 timer efter administration af lægemidlet. Trykket i cerebrospinalvæsken (CSF) kan være øget. Denne virkning er sekundær til kuldioxidretention som følge af respirationsdepression.

Samtidig administration af levomethadon og metamizol, der er en inducer af metaboliserende enzymer, inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre et fald i levomethadons plasmakoncentration med risiko for fald i klinisk virkning.

Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed, når metamizol administreres samtidigt med levomethadon. Det kliniske respons og/eller lægemiddelniveauet bør om nødvendigt monitoreres.

*Gabapentinoider*

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosering, respirationsundertrykkelse og død.

*Cannabidiol*

Samtidig administration af cannabidiol kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af methadon.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen data om potentielle virkninger af levomethadon på fertilitet.

Graviditet

Begrænsede data om anvendelsen af levomethadon hos gravide kvinder viser ingen forhøjet risiko for medfødte abnormiteter. Seponeringssymptomer/respirationsdepression kan forekomme hos nyfødte af mødre, som blev behandlet med levomethadon permanent under graviditeten. En QT-forlængende effekt hos fosteret som følge af moderens eksponering for levomethadon kan ikke udelukkes, og EKG-12 skal udføres, hvis det nyfødte barn har bradykardi, takykardi eller en uregelmæssig hjerterytme.

Data fra dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det er generelt tilrådeligt at undlade at afvænne patienten, især efter 20. graviditetsuge. Om muligt skal dosis af levomethadon reduceres lige før og under fødslen på grund af risikoen for neonatal respirationsdepression.

Amning

Levomethadon udskilles i modermælk i små mængder.

For levomethadon bør rådgivning fra en speciallæge indgå i beslutningen om at anbefale amning, og det bør overvejes om kvinden får en stabil vedligeholdelsesdosis af levomethadon, lige som der bør tages højde for eventuel forsat brug af illegale stoffer. Hvis amning overvejes, bør dosis af levomethadon være så lav som muligt. Den ordinerende læge bør tilråde den ammende kvinde at overvåge spædbarnet for sedation og vejrtræknings­besvær og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis dette opstår. Selvom den mængde levomethadon, der udskilles i modermælk, ikke er tilstrækkeligt til at undertrykke abstinenssymptomer hos ammede spædbørn, kan den mindske sværhedsgraden af neonatalt abstinenssyndrom. Hvis det er nødvendigt at afbryde amningen, bør dette ske gradvist, da abrupt ammestop kan øge abstinenssymptomer hos spædbarnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Levomethadon påvirker psykomotoriske funktioner, indtil patienten er stabiliseret på et passende niveau. Patienten bør derfor ikke føre motorkøretøj eller bruge maskiner, før patienten har været stabil og uden tegn på stofmisbrug i minimum 6 måneder. Hvor hurtigt patienten er i stand til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner, varierer i høj grad fra individ til individ og skal bestemmes af lægen. Lægen afgør, hvornår patienten er i stand til at køre og betjene maskiner, hvilket varierer fra person til person.

Der henvises endvidere til nationale retningslinjer for methadonbehandling.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne af levomethadonbehandling er generelt de samme som ved behandling med andre opioider. De mest almindelige bivirkninger er kvalme og opkastning, der ses hos ca. 20 % af patienter, der får ambulant levomethadonbehandling, hvor medicinkontrol ofte er utilfredsstillende.

Den mest alvorlige bivirkning af levomethadon er respirationsdepression. Dette kan forekomme under stabiliseringsfasen. Der er forekommet respirationsstop, chok og hjertestop.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne anført nedenfor er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedsgrupperingerne er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Ikke kendt | Reversibel trombocytopeni har været rapporteret hos opioidpatienter med kronisk hepatitis |
| Metabolisme og ernæring  | Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt | Væskeretention Anoreksi Hypokalæmi, hypomagnesæmi, hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | AlmindeligIkke almindeligIkke kendt | Eufori, hallucinationerDysfori, agitation, insomni, desorientering, reduceret libidoAfhængighed |
| Nervesystemet | AlmindeligIkke almindelig | SedationHovedpine, synkope |
| Øjne  | Almindelig  | Sløret syn, myose  |
| Hjerte | Sjælden | Bradykardi, palpitationer, tilfælde af forlænget QT-interval og torsade de pointes er blevet rapporteret ved behandling med levomethadon, især ved høje doser |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig | Ansigtsrødme, hypotension  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindeligIkke kendt | Pulmonært ødem, respirationsdepression Central søvnapnøsyndrom |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindeligAlmindeligIkke almindelig | Kvalme, opkastningObstipation Xerostomi, glossitis  |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Dyskinesi i galdevejene |
| Hud og subkutane væv | AlmindeligIkke almindelig | Forbigående udslæt, svedafsondring Pruritus, urticaria, andet udslæt og i meget sjældne tilfælde blødende urticaria |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Urinretention og antidiuretisk effekt |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig | Nedsat potens and amenorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | AlmindeligIkke almindelig | TræthedØdem i underekstremiteterne, asteni, ødem  |
| Undersøgelser  | Almindelig  | Vægtstigning  |

Ved langvarig administration af levomethadon, f.eks. en vedligeholdelsesbehandling med levomethadon, er der en gradvis, men progressiv aftagen af bivirkninger over en periode på flere uger. Forstoppelse og svedafsondring er ofte vedvarende. Review-studier har vist, at levomethadon vedligeholdelsesbehandling har ekstremt få bivirkninger, blandt andet virker det ikke sedativt.

Langvarig anvendelse af levomethadon kan føre til afhængighed af morfintypen. Abstinenssymptomerne ligner dem, der ses med morfin eller diamorphin (heroin), men er mindre intense og varer længere.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via
LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Specielt hos personer, der ikke tolererer opioider (især børn), kan der forekomme farlige forgiftninger, også i tilfælde af lavere doser end dem, der gives i substitutionsbehandling: Hos børn op til 5 år kan dette ske fra ca. 0,5 mg levomethadon, hos ældre børn fra ca. 1,5 mg, og hos voksne, der ikke tolererer opioider, fra ca. 10 mg.

En dosisreduktion anbefales, hvis patienter viser tegn og symptomer på overdrevne virkninger af levomethadon, der er karakteriseret ved lidelser som: excitabilitet, nedsat koncentrationsevne, døsighed og muligvis svimmelhed i oprejst tilstand.

Overdosering er ydermere kendetegnet ved respirationsdepression (Cheyne-Stokes-respiration, cyanose), overdreven døsighed med tendens til nedsat bevidsthed og endda koma, myose, afspænding af skeletmuskulaturen, kold og klam hud og undertiden bradykardi og hypotension. Svære forgiftninger kan forårsage respirationsstop, kredsløbssvigt, hjertestop og død. Hypoglykæmi er rapporteret.

Hurtigt indgreb med intensiv lægebehandling er obligatorisk (f.eks. intubation og ventilering). Til behandling af symptomer på forgiftning kan specifikke opioidantagonister anvendes (f.eks. naloxon). Dosis varierer for den enkelte opioidantagonist. Det er især vigtigt at tage højde for, at levomethadon kan have langvarig depressiv virkning på respirationen (op til 75 timer), mens opioidantagonisterne har en meget kortere virkning (1 til 3 timer). Når de antagonistiske virkninger aftager, kan det derfor være nødvendigt at injicere påny. Det kan være nødvendigt med foranstaltninger til at forhindre temperaturfald og til at erstatte vaskulært volumen.

I tilfælde af oral levomethadonforgiftning kan en gastrisk skylning alene udføres efter indgivelse af en antagonist. Beskyttelse af luftvejene ved intubation både i tilfælde af gastrisk skylning og før administration af antagonister (mulighed for opkastning) er særlig vigtigt. Alkohol, barbiturater, bemegrid, phenothiazin og scopolamin må ikke anvendes i forbindelse med behandling af forgiftningerne. Der bør ikke indgives en antagonist, hvis der ikke er kliniske tegn på respirationssvigt eller fare for bevidsthedstab. Administration af en antagonist til patienter, der er fysisk afhængige af narkotika, vil medføre akutte abstinenssymptomer. Anvendelse af antagonister til sådanne patienter bør undgås hvis det er muligt, og forbeholdes tilfælde med alvorlig respirationsdepression. I disse tilfælde skal indgivelsen foretages med stor forsigtighed.

Der er observeret toksisk leukoencefalopati med en methadon-overdosering.

Levomethadon er ikke dialysérbar.

**4.10 Udlevering**

A§4 (Kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod opioidafhængighed, ATC-kode: N07BC05.

Levomethadonhydrochlorid er et syntetisk opioid, et basisk diphenylmethanderivat strukturelt afledt af morfin.

Levomethadon er R(-)enantiomeren af methadon. S(+)enantiomeren besidder kun 1/50 af den analgetiske virkning af R(-)enantiomeren. Levomethadons kliniske virkninger ved behandling af opiat/opioidafhængighed er baseret på to mekanismer: På den ene side producerer levomethadon som en syntetisk opioidagonist morfinlignende virkninger, der undertrykker abstinenssymptomer hos opiat/opioidafhængige personer. På den anden side, afhængig af dosis og varighed af substitutionsbehandlingen, kan den kroniske anvendelse af oral levomethadon føre til tolerance, der blokerer for virkningen af parenteralt administrerede opiater, der subjektivt opleves som euforiserende.

Virkningen af substitutionsbehandlingen ses 1-2 timer efter oral administration, og i tilfælde af en enkelt indgift varer virkningen fra 6 til 8 timer. Efter gentagen dosering forlænges virkningsvarigheden i 22 til 48 timer på grund af den farmakokinetiske balance, således at daglig indgift én gang daglig er tilstrækkelig.

Levomethadon, der er en opioidagonist, inducerer en langvarig respirationsdepression, der når sit højdepunkt efter 4 timer og kan vare op til 75 timer. Ud over de typiske virkninger af opioiderne, såsom sedation, eufori og myose, har levomethadon andre farmakologiske virkninger, såsom bradykardi, forhøjelse af blodtrykket, bronchial konstriktion og anti-diurese. Langvarig anvendelse af levomethadon forårsager afhængighed, der minder om afhængigheden af heroin og morfin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Levomethadon absorberes hurtigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed efter oral administration er i gennemsnit ca. 82 %.

I tilfælde af en oral daglig dosering på 30 mg opnås en stabil plasmakoncentration af levomethadon i 4-5 dage.

Fordeling

Levomethadon har et relativt stort fordelingsvolumen på 3-4 l/kg. Det betyder, at det stærkt lipofile lægemiddel akkumuleres i betydelige mængder i perifere væv, i fedt, muskler og hud. Ca. 85 % er bundet til serumprotein, overvejende til alfa-glycoproteinsyre og albumin.

Biotransformation

Hidtil er der identificeret 32 metabolitter af methadon. To farmakologisk aktive metabolitter udgør kun 2 % af den indgivne dosis. Methadon og dets metabolitter akkumuleres hovedsageligt i lunger, lever, nyrer, milt og muskler.

Elimination

Eliminationen af methadon og dets metabolitter finder sted i nyrerne og i galdeblæren. Eliminationen via nyrerne, der afhænger stærkt af pH-værdien, er den primære eliminationsrute ved høje doser. Ved doser på over 160 mg udskilles ca. 60 % som uomdannet methadon. 10 til 45 % af den samlede uomdannede mængde udskilles i galden.

Den terminale plasmahalveringstid varierer betydeligt blandt individer (mellem 14 og 55 timer) og falder under langvarig behandling på grund af enzymautoinduktion. Halveringstiden øges hos ældre og i tilfælde af kroniske leversygdomme på grund af methadons nedsatte clearance/elimination.

Levomethadon er ikke dialysérbar. I tilfælde af anuri er der imidlertid ingen risiko for ophobning, da eliminationen i dette tilfælde kun finder sted via fæces.

Særlige patientpopulationer

Levomethadon udskilles i modermælk og krydser placentabarrieren. Koncentrationen i navlestrengsblodet er lavere end moderens plasmakoncentration. Der er ingen sammenhæng mellem koncentrationen i moderens blodplasma/navlestrengsblodet og mængderne, der findes i fostervæsken.

På grund af øget eksponering tilrådes forsigtighed i behandlingen af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske forsøg er målorganerne efter subkronisk og kronisk indgift hovedsageligt respirationssystemet (respirationsdepression) og leveren (øget SGTP-aktivitet, hypertrofi i levercellerne, eosinofile cytoplasmiske ændringer).

Mutagent og kræftfremkaldende potentiale

*In vitro* og *in vivo*-undersøgelser af methadons gentoksicitet har vist modstridende resultater, hvilket indikerer et mindre clastogent potentiale. For nuværende kan en risiko ved den kliniske anvendelse ikke udledes. Langtidsforsøg udført på rotter og mus har ikke vist tegn på kræftfremkaldende potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Levomethadon er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Methadon ved høje doser forårsagede abnormaliteter hos murmeldyr, hamster og mus, hvor de fleste indberetninger omhandlede exencephali og defekter i centralnervesystemet. Der blev lejlighedsvis fundet rachischisis i livmoderhalsområdet hos mus. Der blev fundet manglende lukning af neuralrøret hos kyllingeembryoer. Methadon var ikke-teratogent hos rotter og kaniner. Hos rotter blev der desuden set et færre antal unge rotter, og der blev observeret øget dødelighed, vækstretardering, neurologiske adfærdsmæssige virkninger og reduceret hjernevægt hos ungerne. Hos mus blev der observeret reduceret ossifikation af knogleled i poter, brystben og kranie samt et mindre antal fostre pr. kuld.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallisk cellulose

Prægelatineret majsstivelse

Lactosemonohydrat

Kompressibel saccharose (96 % saccharose, 4 % maltodextrin)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar i originalemballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i uigennemsigtige blisterstrips af PVC-PVdC (basisfolie) lamineret med aluminiumsark (lågfolie) indeholdende 20 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

dne pharma as

Karihaugveien 22

1086 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 61841

5 mg: 61842

10 mg: 61843

20 mg: 61844

30 mg: 61845

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. juni 2024