

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levomepromazine Orion 25 mg tabletter
Levomepromazine Orion 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levomepromazine Orion 25 mg tablett

Én tablett inneholder levomepromazinmaleat tilsv. 25 mg levomepromazin
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 43 mg laktose (som monohydrat).

Levomepromazine Orion 100 mg tablett

Én tablett inneholder levomepromazinmaleat tilsv. 100 mg levomepromazin
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 171 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

25 mg tablett

Hvit eller nesten hvit, flat, avrundet tablett med delestrek, kode ORN 16, diameter 7 mm.

100 mg tablett

Hvit eller nesten hvit, flat, avrundet tablett med delestrek, diameter 12 mm.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- schizofreni og andre psykoser
- alvorlig smerte, enten alene eller i kombinasjon med egnede analgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Schizofreni og andre psykoser: Daglig dosering bør økes gradvis. Den vanlige orale startdosen er 25 til 50 mg daglig. Den vanlige daglige dosen utgjør 75-250 mg. Høyere doser kan være indisert pga. de store individuelle forskjellene i levomepromazinmetabolismen. Økning av dosen over 400 mg daglig gir imidlertid ikke en signifikant økning av effekten.

Alvorlig smerte

Dosen bør økes gradvis fra en daglig startdose på 25-75 mg. Maksimal anbefalt daglig dose er 150 mg for polikliniske pasienter og 300 mg for inneliggende pasienter.

Eldre pasienter

Fordi eldre pasienter kan være vesentlig mer utsatt for bivirkningene av levomepromazin anbefales den laveste effektive dosen og gradvis doseøkning (se pkt. 4.4). Lever- og nyresvikt: Den laveste effektive dosen og gradvis doseøkning er anbefalt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pga. potensialet for ekstrapyramidale bivirkninger og tardive dyskinesier etter behandling med klassiske antipsykotika, anbefales levomepromazin ikke til pasienter under 18 år.

Ved overgang fra Levomepromazine Orion til levomepromazin fra en annen produsent, må det sikres at dosene er ekvivalente.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas med et fullt glass vann. Levomepromazine Orion kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- feokromocytom
- forstyrrelser i benmargsfunksjonen, inkludert tidligere agranulocytose
- hjerneskade eller alvorlig redusert bevissthetsnivå (f.eks. ved tilfeller av medikamentintoksikasjon)
- malignt nevroleptikasyndrom
- alkoholinntak under levomepromazinbehandling
- myastenia gravis

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av levomepromazin er ikke anbefalt til barn og ungdom.

Det anbefales å bestemme blodtall før og regelmessig under behandling fordi leukocytose og agranulocytose har vært observert under behandling med levomepromazin.

En potensielt livstruende nevrologisk sykdom som kalles malignt nevroleptikasyndrom (NMS) har vært satt i forbindelse med bruken av dopaminreseptorantagonister. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelstivhet, endret mental tilstand og autonom ustabilitet (ustabil puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjerterytmeforstyrrelser). Levomepromazinbehandling må avbrytes umiddelbart hvis hyperpyreksi oppstår.

Nevroleptika kan gi en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. Tilfeller av torsades de pointes og plutselig død har vært rapportert (se pkt. 4.8). Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med signifikant bradykardi, medfødt eller familiært forlenget QT-syndrom eller annen samtidig medisinerings som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5). Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi og hypomagnesemi) øker risikoen for maligne arytmier og bør justeres før oppstart av fentiazinbehandling og også under behandlingen (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9).

Vesentlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon, nyresvikt eller hjertesvikt, hypotyreoidisme eller lungesvikt, slagpasienter, diabetespasienter, eldre pasienter eller pasienter med epilepsi, og man bør bruke den laveste effektive dosen.

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har vært rapportert med antipsykotiske legemidler. Fordi pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervete risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med levomepromazin og forebyggende tiltak iverksettes.

Samtidig administrering av andre antipsykotika bør unngås.

Ved oppstart av levomepromazinbehandling hos en pasient som er overfølsom overfor et annet fentiazinantipsykotikum, bør man være spesielt oppmerksom under observasjon etter første dose på grunn av risiko for kryssallergi.

Levomepromazin kan være skadelig for pasienter som er sensitive overfor en antikolinerg effekt, som eldre pasienter eller pasienter med trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller parkinsonisme.

Den hypotensive effekten av Levomepromazine Orion tabletter bør tas med i betraktning ved administrering til svekkede pasienter, eldre pasienter eller pasienter med hjertesvikt eller annen hjertesykdom. Pasienter som får høye doser bør holdes i sengen.

Bruk av levomepromazin i relative eller absolutte høye doser kan forårsake ekstrapyramidale bivirkninger. Som andre antipsykotika har bruk av levomepromazin vært assosiert med irreversibel dyskinesi. Tardiv dyskinesi kan utvikles ved langtidsbehandling, muligens proporsjonalt med kumulativ total dose, eller det kan til og med utvikles etter avsluttet legemiddelbehandling. Typiske symptomer er rytmiske, ufrivillige bevegelser i tunge, ansikt, munn eller kjeve, noen ganger assosiert med ufrivillige bevegelser av lemmene. Symptomene kan vare i flere måneder eller til og med år, og hos noen pasienter kan de være irreversible. Etter at de første tegnene som kan tyde på tardiv dyskinesi oppstår, bør nytten av fortsatt behandling vurderes nøye mot risikoen for å utvikle irreversibel tardiv dyskinesi. Dersom det er nødvendig å fortsette behandlingen, må man huske at antipsykotiske legemidler kan maskere symptomer på dyskinesi.

Fentiazinbehandling bør seponeres gradvis.

Bruk av alkohol bør unngås under levomepromazinbehandling (se pkt. 4.5).

Munntørrehet kan forårsake tann- og slimhinneskade ved langtidsbehandling. Tennene bør derfor børstes nøye med fluortannkrem minst 2 ganger daglig.

Økt dødelighet hos eldre personer med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre personer med demens som behandles med antipsykotika har en liten økt risiko for død sammenlignet med de som ikke blir behandlet. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi et klart anslag over den nøyaktige størrelsen på denne risikoen, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent.

Levomepromazine Orion er ikke godkjent for behandlingen av demensrelaterte atferdsforstyrrelser.

Hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levomepromazin forsterker de sentralnervøse depressive effektene av andre substanser som alkohol, opioider, sedativa, antidepressiva, hypnotika og antihistaminer. Overskridelse av levomepromazindosen og samtidig bruk av alkohol kan føre til fatal intoksikasjon.

Adrenalin kan forårsake en motreaksjon og redusere blodtrykket hos pasienter som tar levomepromazin. Levomepromazin forsterker vanligvis effekten av antihypertensiva, men det kan også svekke den hypotensive effekten av guanetidin, metyldopa og klonidin.

Samtidig administrering med andre medikamenter som forårsaker forlenget QT-intervall (f.eks. tioridazin, moksifloksacin, erytromycin, metadon, meflokin, sertindol, trisykliske antidepressiva, litium, cisaprid) og elektrolyttforstyrrelser (f.eks. diuretika) bør unngås.

Samtidig bruk med dopaminreseptoragonister (f.eks. bromokriptin, kabergolin) og levodopa bør unngås.

Kombinasjon av nevroleptika og litium kan øke risikoen for nevrotoksiske bivirkninger.

Levomepromazin forsterker effektene av andre antikolinergika og kan påvirke absorpsjonen av andre substanser siden det forsinket ventrikkelutømming.

Siden levomepromazin metaboliseres av cytokrom P450 2D6-enzymet, kan levomepromazin og andre medikamenter som metaboliseres på samme måte påvirke hverandres metabolisme dersom de brukes samtidig. Levomepromazin kan hemme metabolismen av disse medikamentene og omvendt. Slike medikamenter omfatter kinidin, antidepressiva, venlafaksin, fluoksetin, paroksetin, kodein og klomipramin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved graviditet har ikke blitt fastslått. Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av levomepromazin hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Levomepromazin krysser placenta. Adferdsforstyrrelser i forhold til læring og motoriske forstyrrelser har vært observert i studier med haloperidol hos rotter og kaniner sent i drektighetsperioden. Det kan ikke utelukkes at disse effektene vil opptre med alle dopaminblokkerende forbindelser. Levomepromazin bør ikke brukes under første trimester i svangerskapet, og behandling med laveste effektive dose bør vurderes under andre og tredje trimester, bare hvis det er helt nødvendig, og etter avveining av nytten for moren mot risikoen for barnet.

Nyfødte barn som eksponeres for antipsykotika (inkludert Levomepromazine Orion) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker eller vanskeligheter med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

Sikkerhet ved amming har ikke blitt fastslått. Levomepromazin skilles ut i morsmelk. Kvinner som ammer bør derfor rådes til å unngå amming mens de tar levomepromazin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levomepromazin forårsaker sedasjon og reduserer motorisk evne. Spesielt under de første behandlingsukene er evnen til å kjøre og utføre andre oppgaver som krever spesiell årvåkenhet redusert hos pasienter som får levomepromazin. Toleranse overfor den sedative effekten utvikles ved fortsatt behandling.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene av levomepromazin er ortostatisk hypotensjon, svimmelhet og vertigo. De forekommer vanligvis ved starten av behandlingen og forsvinner ved fortsatt behandling.

Spesielt ved starten av behandlingen forårsaker levomepromazin sedasjon og tretthet, som det utvikles toleranse mot i løpet av de første behandlingsukene.

Bruk av levomepromazin kan forårsake ekstrapyramidale symptomer som akutt dystoni, akatisi, parkinsonlignende symptomer, tardiv dyskinesi, perioral tremor og malignt nevroleptikasyndrom, samt antikolinerge bivirkninger som munntørrehet, urinretensjon, akkomodasjonsvanskeligheter, økt hjerterytme, forstoppelse, akutt trangvinkelglaukom, impotens og hukommelsesforstyrrelser. Det blokkerer også alfareseptorer og kan forårsake priapisme og ejakulasjonsproblemer.

På grunn av den dopaminblokkerende effekten kan levomepromazin forårsake hyperprolaktinemi og relaterte menstruasjonsforstyrrelser, brystvekst og gynekomasti. Som andre sedativa forårsaker levomepromazin endringer i libido og forsinket orgasme.

Hudreaksjoner (hovedsakelig urtikaria, dermatitt, kløe) på grunn av overfølsomhet overfor levomepromazin forekommer hos mer enn 5 % av pasientene. Hos noen pasienter forårsaker levomepromazin fotosensitivitet overfor synlig lys og UVA-bølgelengder.

Antipsykotika forårsaker mild leukocytose eller leukopeni hos 30 % av behandlede pasienter. Alvorlige hematologiske endringer som agranulocytose og aplastisk anemi er svært sjeldne for levomepromazin.

Frekvensklassene for bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige: ($\geq 1/10$),

Vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$),

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$),

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$),

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige eller vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne eller svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mild leukocytose eller leukopeni		Agranulocytose, aplastisk anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Endringer i glukosetoleranse, appetittforandringer, vektøkning	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, vertigo, sedasjon, tretthet, perioral tremor og tardiv dyskinesi (langtidsbehandling), parkinsonisme, akatisi		Hukommelsesforstyrrelser, akutt dystoni, malignt nevroleptikasyndrom, redusert krampeterskel (svært lav krampeterskel hos andre enn epileptikere)	
Øyesykdommer		Akkommodasjonsvanskeligheter	Akutt trangvinkelglaukom, linse- og hornhinneopasifikasjon (høy dose/ langtidsbehandling))	
Hjertesykdommer	Økt hjerterytme		Arytmier (ved høye doser), forlenget QT-intervall, uforklarlig plutselig død, hjertestans, torsades de pointes, takykardi, ventrikkellarytmi (VF, VT)	
Karsykdommer	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon			
Gastrointestinale	Munntørhet	Forstoppelse		

sykdommer				
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt med ledsagende staselignende ikterus	
Hud- og underhudssykdommer	Allergiske hudsymptomer (primært urtikaria, dermatitt, kløe), fotosensitivitet		Hirsutisme	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				Neonatalt abstinenssymptom (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Hyperprolaktinemi, menstruasjonsforstyrrelser, brystvekst, gynekomasti	Endringer i libido, impotens, priapisme, ejakulasjonsproblemer, forsinket orgasme	

Munntørrehet kan forårsake tann- og slimhinneskade ved langtidsbehandling.

Tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose har vært rapportert med antipsykotiske legemidler. Frekvens ikke kjent.

Hypotermi har vært assosiert med antipsykotika.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

En dødelig enkeltdose hos voksne er ca. 1 g. Symptomer på overdose inkluderer alvorlig CNS-depresjon og, i mindre grad, andre bivirkninger angitt ovenfor. Behandling er symptomatisk. Medisinsk kull, ventrikkeltømming og muligens tarmtømming forhindrer absorpsjon. Forstyrrelser i elektrolytt- og syre/base-balansen må behandles aktivt. Kramper bør behandles med diazepam (10-20 mg intravenøst), ekstrapyramidale symptomer med biperiden (2-5 mg intramuskulært eller som langsom intravenøs infusjon) og hypotensjon med dopamin eller noradrenalin. Adrenalin må ikke brukes. Hemodialyse og hemoperfusjon er av ingen nytte. Hvis overdosen er stor, og pasienten er bevisstløs, er kontinuerlig EKG-overvåkning indisert ettersom overdose kan forårsake alvorlige ventrikulære arytmier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Fentiaziner med alifatisk sidekjede, ATC-kode: N05AA02

Levomepromazin er et alifatisk fentiazinderivat. Det blokkerer dopamin D₂-reseptorer og innehar tilsynelatende av den grunn antipsykotisk aktivitet og reduserer spontan aktivitet og aggresjon.

Levomepromazin er også antiemetisk, angstdempende og svært sedativt. Det blokkerer D₁-, H₁-, α₁-, muskarin- og serotoninreseptorer. Levomepromazin er i tillegg også analgetisk, selv når det brukes alene. Det kan brukes for å redusere behovet for opioider ved alvorlig smerte og kan lindre opioidindusert kvalme.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levomepromazin absorberes raskt fra magetarmkanalen, men på grunn av first-pass-metabolisme er biotilgjengeligheten ca. 50 %. Maksimalkonsentrasjon av levomepromazin i serum nås 1-4 timer etter oral administrasjon og 30-90 minutter etter intramuskulær administrasjon. Levomepromazin passerer placent og skilles ut i melk. Det akkumulerer i vev, og distribusjonsvolumet er 23-42 l/kg. Levomepromazin utskilles i urinen som delvis aktive demetylerte og sulfoksiderte metabolitter. Eliminasjonshalveringstiden er vanligvis 15-30 timer, men den kan være opptil 3 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet og toksisitet ved gjentatt dosering

Data fra konvensjonelle toksisitetsstudier for akutt og gjentatt dosering viser ingen spesiell risiko for menneske.

Mutagenitet og karsinogenitet

In vitro data for mutagenitet eller karsinogenitet for levomepromazin hos dyr er ikke tilgjengelig. Studier med gnagere antyder at fentiaziner forårsaker brysttumorer pga. forhøyet konsentrasjon av prolaktin i blod. Nevroleptika øker muligens konsentrasjonen av serumprolaktin også hos mennesker.

Reproduksjonstoksitet

Levomepromazin var ikke teratogent hos rotter da det ble gitt 15-50 mg/kg/dag subkutant. Sjeldne tilfeller av neonatale misdannelser har vært rapportert hos menneske. Levomepromazin reduserte fertiliteten hos hann- og hunnrotter da det ble gitt ved doseringsnivået 50 mg/kg/dag.

Kardiovaskulære effekter

Fentiaziner er kjent for å blokkere hERG-kaliumkanalen ved mikromolare konsentrasjoner. Disse kanalene er ansvarlige for repolarisering av hjertets aksjonspotensiale og blokkeringen kan bidra til arytmi av typen torsade de pointes. Direkte bevis for levomepromazins hemmende effekt på hERG-strømmer mangler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Gelatin
Glyserol (85 %)
Talkum
Magnesiumstearat
Natriumstivelseglykolat (Type C)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks, skrukork av HDPE.
25 mg: 30, 50, 84 og 100 tabletter.
100 mg: 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 08-5865
100 mg: 08-5866

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25.08.2011 / 28.02.2013

10. OPPDATERINGSDATO

29.12.2020