

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levo-Methasan 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 4,48 mg Levomethadon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 1,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit bitterem Geschmack, ohne sichtbare Partikel. Die Dichte von Levo-Methasan beträgt 1,00 g/ml bei 20° C.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levomethadonhydrochlorid, der Wirkstoff von Levo-Methasan, wird angewendet zur oralen Erhaltungstherapie bei nachgewiesener Opioidabhängigkeit (Substitutionsbehandlung) bei Erwachsenen im Rahmen einer entsprechenden medizinischen Überwachung und umfassenden psychosozialen Betreuung und laut den entsprechenden nationalen Vorschriften.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verordnung muss durch Ärzte erfolgen, die Erfahrungen in der Behandlung Drogenabhängiger haben und auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert sind.

Levomethadonhydrochlorid besitzt eine Wirkdauer von mindestens 24 Stunden und sollte jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Dosierung

Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Razemat Methadon.

Erwachsene

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt (mit oder ohne Nahrung).

Dieses Arzneimittel kann vor Anwendung durch medizinische Fachpersonen verdünnt werden.

Die Dosis wird ausschließlich vom Arzt oder von einer vom Arzt beauftragten Person verabreicht (z.B. Apotheker). Die einzunehmende Dosis darf nie vom Patienten abgemessen werden.

Weitere Hinweise, siehe unter „Art der Anwendung“ in diesem Abschnitt sowie in Abschnitt 6.6.

Die Anfangsdosis sollte morgens eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht injiziert werden.

Die Dosierung ist auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu titrieren.

Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Nationale Richtlinien können von der unten beschriebenen Dosierung abweichen und müssen befolgt werden.

Therapiebeginn

Im Allgemeinen liegt die anfängliche Tagesdosis zwischen 10-15 mg. In Fällen, in denen eine hohe Toleranz gegenüber Opioiden besteht, kann die normale Anfangsdosis zwischen 12,5-20 mg liegen.

Es ist zu beachten, dass es innerhalb weniger Tage nach Absetzen/Dosisverringering regelmäßig angewendeter Opiode zum Verlust der Opiat-Toleranz kommen kann.

Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z.B. nach Gefängnisentlassung) sollte die niedrigst mögliche Anfangsdosis gewählt werden.

Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung kann zur Vermeidung von Entzugssymptomen am Abend des ersten Tages die Einnahme einer zusätzlichen Dosis erforderlich sein. Dies sollte nur unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle erfolgen, gegebenenfalls unter stationärer Überwachung.

Treten Entzugssymptome auf, sollte die Dosis schrittweise um maximal 2,5-5 mg Levomethadonhydrochlorid erhöht werden.

Die Dosisanpassung ist beendet, sobald keine Entzugssymptome mehr auftreten. Die Grenzen der individuellen Verträglichkeit sind dabei zu beachten.

Die individuelle Dosierung während der Einstellungsphase erfolgt durch Einnahme verschiedener Volumina, die mit Hilfe der beigegeführten Messpipette (für die Packungsgrößen 100 ml, 150 ml, 300 ml und 500 ml) mit einer Genauigkeit von 0,25 ml (entsprechend 1,25 mg Levomethadonhydrochlorid) oder mit Hilfe des beigegeführten Messbechers (für die Packungsgröße 1000 ml) mit einer Genauigkeit von 0,5 ml (entsprechend 2,5 mg Levomethadonhydrochlorid) abgemessen werden können. Die genau abgemessene Einzeldosis kann, je nach Verschreibung des Arztes, mit verschiedenen Volumina verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 für die Verdünnungsmöglichkeiten und Abschnitt 6.3 für die entsprechenden Laufzeiten).

Levomethadonhydrochlorid	Levo-Methasan 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Messpipette mit 0,25 ml-Markierungen oder Messbecher mit 0,5 ml-Markierungen)
2,5 mg	0,5 ml
5 mg	1 ml
7,5 mg	1,5 ml
10 mg	2 ml
12,5 mg	2,5 ml
15 mg	3 ml
17,5 mg	3,5 ml
20 mg	4 ml
22,5 mg	4,5 ml
25 mg	5 ml
27,5 mg	5,5 ml
30 mg	6 ml
32,5 mg	6,5 ml
35 mg	7 ml
37,5 mg	7,5 ml
40 mg	8 ml
42,5 mg	8,5 ml
45 mg	9 ml
47,5 mg	9,5 ml
50 mg	10 ml

Erhaltungstherapie

Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis wird empfohlen, die Dosis schrittweise um jeweils maximal 5 mg zu erhöhen. Levomethadon hat eine langsame Eliminationsrate, was zu einer langsamen Toleranzentwicklung führt. Jede Erhöhung der Dosis kann innerhalb von 1-2 Wochen eine Atemdepression verursachen.

Die Mehrheit der Patienten benötigt 30-60 mg pro Tag für eine wirksame und sichere Erhaltungstherapie; bei einigen Patienten kann jedoch eine höhere Dosierung notwendig sein. Höhere Dosen sollten nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsument (z.B. andere Narkotika) gegeben werden. Die Bestimmung der Levomethadon-Plasmaspiegel wird empfohlen.

Levomethadon wird in der Regel einmal täglich eingenommen. Wenn es häufiger angewendet wird, besteht das Risiko von Akkumulation und Überdosierung.

Umstellung auf andere Arzneimittel zur Substitution

Wenn der Patient mit einem gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin) behandelt wurde, sollte die Dosis bei Einleitung der Levomethadonbehandlung schrittweise reduziert werden. Wenn die Levomethadonbehandlung unterbrochen und eine Umstellung auf sublinguales Buprenorphin geplant ist (vor allem in Kombination mit Naloxon), sollte die Dosis Levomethadon langsam auf bis 15-25 mg/Tag reduziert werden. Bei einer höheren Levomethadondosis besteht die Gefahr eines forcierten Entzugs aufgrund der stärkeren Bindung von Buprenorphin am μ -Rezeptor und dessen partiellem Agonismus. Um Entzugserscheinungen zu vermeiden, soll mit der Anwendung von Buprenorphin erst bei objektiven Anzeichen eines Entzugs begonnen werden.

Bei einer Umstellung von Methadon auf Levomethadon ist das Dosisverhältnis 2:1 (Methadon : Levomethadon) zu beachten, d.h. 20 mg Methadonhydrochlorid entsprechen 10 mg Levomethadonhydrochlorid (2 ml Levo-Methasan 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen).

Bei einigen Patienten kann bei der Umstellung von Levomethadon auf Methadon eine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich werden.

Dosisänderung

Eine Dosisänderung sollte vom weiterbehandelnden Arzt nur nach Rücksprache mit dem einstellenden Arzt durchgeführt werden.

Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung

Ein Absetzen der Behandlung muss, wenn möglich, langsam, in kleinen Schritten (entsprechend 2,5-5 mg Levomethadonhydrochlorid) über mehrere Wochen bis Monate, erfolgen und orientiert sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, wobei insbesondere auf einen möglichen Beikonsum zu achten ist (Harnkontrollen unter Aufsicht). Rasches Absetzen von Levomethadon führt zu Entzugserscheinungen und die Opiat-Toleranz nimmt innerhalb kürzester Zeit ab.

Hohe Opiat-Dosen werden nur dann vertragen, wenn diese über längere Zeit eingenommen wurden. Der Patient muss deshalb über die Opiat-Toleranz und die Gefahren eines Rückfalls einschließlich tödlicher Überdosierung mit entsprechender Deutlichkeit aufgeklärt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Levo-Methasan bei Kindern und Jugendlichen wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten über 65 Jahren

Ältere Patienten benötigen unter Umständen aufgrund herabgesetzter Clearance eine verringerte Dosis, um einer Überdosierung vorzubeugen.

Patienten mit Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen kann gegebenenfalls eine Verlängerung des Dosierungsintervalls oder eine Dosisreduktion notwendig sein.

Bei stabiler chronischer Lebererkrankung muss die Erhaltungsdosis nicht angepasst werden (weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Anwendung bei Schwangeren

Aufgrund eines beschleunigten Metabolismus durch Enzyminduktion, verminderter Resorption sowie verstärkter Clearance kann bei Schwangeren eine zweimal tägliche Dosierung notwendig sein (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Levo-Methasan soll für eine Take-home-Verordnung mit konservierte und viskosen Verdünnungsmitteln in frei wählbaren Verdünnungsverhältnissen oder mit gereinigtem Wasser im Verhältnis von bis zu 1:3 (1 Teil Konzentrat und bis zu 2 Teile gereinigtes Wasser) verdünnt werden.

Zur sofortigen Einnahme kann das Konzentrat mit Wasser oder Fruchtsäften (z.B. Apfel- oder Orangensaft, ausgenommen Grapefruitsaft – siehe Abschnitt 4.5) verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Packung enthält eine Messpipette (für die Packungsgrößen 100 ml, 150 ml, 300 ml und 500 ml) oder einen graduierten Messbecher (für die Packungsgröße 1000 ml), mit welchen die erforderliche Dosis abgemessen werden kann. Um Verwechslungen zu vermeiden, müssen das Verdünnungsmittel und die Konzentration der Verdünnung in mg/ml, sowie das Herstellungsdatum auf den verwendeten Flaschen angegeben werden.

Es muss sichergestellt werden, dass die tägliche Dosis unter Überwachung und Sichtkontrolle eingenommen wird (z.B. in einer Apotheke), entsprechend der nationalen gesetzlichen Vorgaben, sofern es nationale Vorschriften nicht anders empfehlen.

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die orale Anwendung die einzig zulässige und sichere Anwendungsart für dieses Arzneimittel ist. Er muss mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauches informieren.

Im Falle einer Take-home-Verordnung muss der Arzt sicherstellen, dass

- die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen werden,
- der Patient das ihm verordnete Substitutionsmittel bestimmungsgemäß anwendet.

Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-home-Verordnung sofort einzustellen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes nach dem Verlauf der Substitutionstherapie, dem vereinbarten Behandlungsziel und den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

Die Dauer der Anwendung kann von einer kurzfristigen Anwendung (z.B. zur Substitution drogenabhängiger Patienten während einer stationären Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schwerem Bronchialasthma oder anderen Erkrankungen mit bronchialer Obstruktion
- bei mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- bei QT-Verlängerung, einschließlich angeborenem langem QT-Syndrom
- bei paralytischem Ileus und akuten abdominalen Erkrankungen.

Wie alle Opioide darf dieses Arzneimittel bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden, da es bei Patienten mit schweren Leberschäden eine portosystemische Enzephalopathie fördern kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweis

Es ist zu beachten, dass Levomethadon etwa doppelt so wirksam ist wie Methadon-Razemat (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei

- stark gefährdeten Patienten: Suizidversuch mit Opiaten, vor allem in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und anderen auf das ZNS dämpfend wirkenden Stoffen, können Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit sein. Individuelle Evaluierung und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention persistierendes, stark gefährdendes Verhalten zusammen mit unkontrolliertem Drogenkonsum zeigen.
- akuten abdominalen Erkrankungen. Die Behandlung mit Methadon kann, wie bei anderen μ -Agonisten, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Erkrankungen verschleiern. Deshalb müssen Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Substitutionsbehandlung engmaschig überwacht werden, bis eine genaue Diagnose feststeht.

Levomethadon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential und kann bei längerer und wiederholter Anwendung Sucht erzeugen. Es entwickelt sich eine physische und psychische Abhängigkeit sowie Toleranz. Levomethadon kann Schläfrigkeit verursachen und das Bewusstsein beeinträchtigen. Nach wiederholter Anwendung kann sich eine Toleranz gegenüber diesen Wirkungen entwickeln.

Bei abruptem Absetzen sind Entzugssymptome zu erwarten.

Levomethadon darf nur bei opiat-/opioidabhängigen Patienten durch zur Substitution ermächtigte Ärzte angewendet werden, da die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen bei Patienten ohne Opiat-Toleranz zu schweren Intoxikationen bis hin zu tödlichem Ausgang führen können.

Magen-Darm-Motilität

Opioide, einschließlich Levomethadon, können Obstipation verursachen, was besonders bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen gefährlich ist. Es sollten frühzeitig Maßnahmen zur Vermeidung von Obstipation eingeleitet werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Hypotonie mit Hypovolämie,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (was auch durch Einnahme anderer Arzneimittel bedingt sein kann) oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie,
- klinisch signifikanter Bradykardie,
- fortgeschrittener oder ischämischer Herzkrankheit,
- kardialen Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte,
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden bzw. atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen,
- Krankheiten, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss,
- erhöhtem Hirndruck,
- bei Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie eingeleitet oder beendet wird, da antiretrovirale Wirkstoffe die Methadon-Spiegel vermindern oder erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5),
- Pankreatitis,
- gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),
- Anfallsleiden,
- Hypothyreose,
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schock,
- Myasthenia gravis,

Besondere Risiken bei Patienten unter Substitutionsbehandlung

- Levomethadon hat ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential, das dem anderer starker Opioide entspricht.
- Während der Substitutionsbehandlung sind regelmäßige Harnkontrollen auf Opiate (auch quantitativ), Barbiturate, Methaqualon und Benzodiazepine, gegebenenfalls auf Kokain und Amphetamine und deren Metabolite erforderlich; siehe dazu auch die jeweils national gültige Rechtsgrundlage.
- Bei hohen Tagesdosen ist eine besonders engmaschige Überwachung hinsichtlich somatischer und psychischer Beschwerden erforderlich.
- Bei Anwendung eines Opioid-Antagonisten kommt es zu Entzugsserscheinungen.
- Eine Beendigung der Einnahme soll zur Vermeidung von Entzugsserscheinungen nur ausschleichend erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Wie bei anderen Opioiden können sich bei wiederholter Anwendung von Levomethadon Toleranz, physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Levo-Methasan kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben.

Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese. Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Einnahme von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA – central sleep apnea) und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Einnahme von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Nebenniereninsuffizienz

Opiode können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedrigen Blutdruck beinhalten.

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhormon-Spiegeln und erhöhten Prolaktinspiegeln verbunden sein. Die Symptome beinhalten verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Hypoglykämie

Im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder Dosis Eskalation von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) wurden Hypoglykämien beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird während der Dosis Eskalation empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9)

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Der Patient ist entsprechend darüber aufzuklären, dass die gleichzeitige Anwendung von Levo-Methasan mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen (Alkohol, illegale Opiate, andere zentral dämpfende Substanzen wie Hypnotika, oder andere Substitutionsmittel) zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen kann.

Aufgrund dieser Risiken sollte die gemeinsame Verordnung dieser sedativen Arzneimittel nur bei solchen Patienten erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Levo-Methasan gleichzeitig mit einem Sedativum zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Herzrhythmusstörungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass unter Behandlung mit hochdosiertem Methadon (> 100 mg täglich) gelegentlich eine Verlängerung des QT-Intervalls auftritt und folglich ein Risiko des Auftretens von polymorpher ventrikulärer Tachykardie (Torsade de Pointes) besteht. Eine EKG-Untersuchung wird generell vor einer Methadon-Behandlung empfohlen, besonders bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung oder bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln, die potentiell die QT-Zeit verlängern. Die EKG-Untersuchung soll 2 Wochen nach Behandlungsbeginn wiederholt werden, um die Wirkung von Methadon auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. Außerdem soll eine EKG-Untersuchung vor einer Dosiserhöhung auf über 50 mg/Tag und 7 Tage nach der Dosiserhöhung durchgeführt werden.

Allerdings gelten diese Empfehlungen für racemisches Methadon. Levomethadon hat ein besseres kardiovaskuläres Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu racemischem Methadon und daher ein geringeres Risiko für Herzrhythmusstörungen.

Lunge und Atmung

Wie andere Opioide, sollte Levomethadon bei Patienten mit Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Cor pulmonale und bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Atemreserve, vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, Hypoxie oder Hyperkapnie mit Vorsicht angewendet werden. Selbst bei den üblichen therapeutischen Narkotikadosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege bis hin zum Eintritt einer Apnoe erhöht wird. Bei für solche atopischen Phänomene prädisponierten Patienten kann eine Exazerbation des bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Eosinophilie auftreten.

Hirndruck

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Narkotika und deren Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, können bei einer Kopfverletzung oder bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck bedeutsam verstärkt werden. Darüber hinaus produzieren Opioide Nebenwirkungen, die den klinischen Verlauf von Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern können.

Angesichts des Wirkprofils von Levomethadon als μ -Agonist sollte seine Anwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen, und es sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich erachtet wird.

Weitere Hinweise

Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Anwendung eines Opioid-Antagonisten lösen ein Entzugssyndrom aus.

Die Einnahme von Levomethadon durch nicht opioidtolerante Patienten ist lebensgefährlich und kann zum Tod durch Atemstillstand führen. Deshalb ist es zwingend, das Arzneimittel durchgehend an einem sicheren Ort und für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Levo-Methasan ist zur Substitution und ausschließlich zur oralen Anwendung bestimmt.

Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Levo-Methasan kann zu schweren Nebenwirkungen (wie Sepsis, Phlebitis oder Lungenembolie) mit potentiell tödlichem Ausgang, führen.

Beikonsum

Drogen-, Alkohol- und Arzneimittelmisbrauch während der Substitutionsbehandlung können zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen führen und müssen unbedingt vermieden werden.

Gegebenenfalls sind regelmäßige Harnkontrollen durchzuführen, um einen eventuellen Drogenbeikonsum festzustellen.

Schmerzen und Begleiterkrankungen während der Substitutionsbehandlung

- Die schmerzlindernde Wirkung von Levomethadon kann zur Verschleierung von Symptomen einer eventuellen Begleiterkrankung führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls darauf hingewiesen bzw. entsprechend überwacht werden.
- Bei Schmerzen unter einer Substitutionsbehandlung ist nach Verifizierung des somatischen Zusammenhangs eine zusätzliche analgetische Medikation erforderlich (gegebenenfalls Betreuung über Spezialeinrichtung).
- Es wird empfohlen, bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenerkrankungen, schweren chronischen Lebererkrankungen oder in reduziertem Allgemeinzustand die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Levo-Methasan bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Die Anwendung von Levo-Methasan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Levo-Methasan zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die meisten Wechselwirkungsstudien wurden mit Methadon durchgeführt und gelten auch für Levomethadon.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

P-Glykoproteininhibitoren:

Methadon ist ein Substrat von P-Glykoprotein; alle Arzneimittel, die P-Glykoprotein hemmen (z.B. Chinidin, Verapamil, Ciclosporin), können daher die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Die pharmakodynamische Wirkung von Methadon kann auch durch eine erhöhte Passage durch die Blut-Hirn-Schranke verstärkt werden.

CYP3A4-Enzym-Induktoren:

Methadon ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Durch Induktion von CYP3A4 nimmt die Clearance von Methadon zu und der Plasmaspiegel nimmt ab. Induktoren dieses Enzyms (Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Nevirapin, Rifampicin, Efavirenz, Amprenavir, Spironolacton, Dexamethason, Hypericum perforatum [Johanniskraut]) können die hepatische Metabolisierung steigern.

Zum Beispiel verringerten sich bei Patienten, die mit Methadon (35-100 mg täglich) behandelt wurden, nach drei Wochen Behandlung mit täglich 600 mg Efavirenz die mittlere maximale Plasmakonzentration und die AUC um 48% bzw. 57%.

Die Folgen der Enzyminduktion sind stärker ausgeprägt, wenn der Induktor nach Beginn der Behandlung mit Methadon angewendet wird. Entzugsserscheinungen wurden als Folge einer solchen Wechselwirkung gemeldet, weshalb es notwendig sein kann, die Methadondosis zu erhöhen. Wenn die Behandlung mit einem CYP3A4-Induktor unterbrochen wird, sollte die Methadondosis reduziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren:

Methadon ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Durch Hemmung von CYP3A4 wird die Clearance von Methadon verringert. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Cannabinoide, Delavirdin, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Grapefruitsaft, Cimetidin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methadon führen. Eine 40-100%ige Erhöhung des Verhältnisses zwischen Serumspiegel und Methadondosis wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluvoxamin berichtet. Wenn diese Arzneimittel Patienten, die Methadon erhalten, verordnet werden, sollte die Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden.

Arzneimittel, die den Säuregrad des Urins beeinflussen:

Methadon ist eine schwache Base. Stoffe, die den Urin ansäuern (wie Ammoniumchlorid und Ascorbinsäure) können die renale Clearance von Methadon erhöhen. Patienten, die mit Methadon behandelt werden, wird empfohlen, Arzneimittel mit Ammoniumchlorid zu meiden.

Gleichzeitige Behandlung einer HIV-Infektion:

Einige Protease-Inhibitoren (Amprenavir, Nelfinavir, Abacavir, Lopinavir/Ritonavir und Ritonavir/Saquinavir) scheinen die Serumspiegel von Methadon zu verringern. Wenn Ritonavir allein angewendet wird, wurde eine doppelte AUC von Methadon beobachtet. Die Plasmaspiegel von Zidovudin (ein Nukleosidanalogon) steigen unter Methadon-Anwendung nach oraler und intravenöser Anwendung von Zidovudin an. Diese Wirkung ist deutlicher nach oraler als nach intravenöser Anwendung von Zidovudin. Dies kann durch die Hemmung

der Glucuronidierung von Zidovudin und die damit einhergehende verminderte Clearance von Zidovudin verursacht sein. Während der Behandlung mit Methadon müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Zidovudintoxizität beobachtet werden, um die Zidovudindosis bei Bedarf zu reduzieren. Aufgrund der gegenseitigen Wechselwirkungen zwischen Zidovudin und Methadon (Zidovudin ist ein CYP3A4-Induktor) können bei gleichzeitiger Anwendung typische Opioidentzugsserscheinungen (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Reizbarkeit) auftreten.

Didanosin und Stavudin:

Methadon verzögert die Resorption und erhöht den First-Pass-Metabolismus von Stavudin und Didanosin, was zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stavudin und Didanosin führt.

Methadon kann die Serumspiegel von Desipramin verdoppeln.

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon mit Metamizol, einem Induktor von metabolisierenden Enzymen, einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, kann zu einer Verringerung des Plasmaspiegels von Levomethadon, sowie zu einer möglichen Abnahme der klinischen Wirksamkeit führen.

Daher ist Vorsicht geboten, wenn Metamizol und Levomethadon gleichzeitig verabreicht werden; klinisches Ansprechen und/oder Medikamentenspiegel sollen angemessen überwacht werden.

Gleichzeitige Behandlung einer Hepatitis C-Infektion:

PEG-Interferon-Alpha-2a/2b

In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Methadon durch PEG-Interferon-Alpha-2a/2b nicht beeinträchtigt.

Telaprevir

In klinischen Studien reduzierte Telaprevir signifikant die maximalen Plasmakonzentrationen von Methadon.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Opioidantagonisten:

Naloxon und Naltrexon heben die Wirkungen von Methadon auf und lösen ein Entzugssyndrom aus. Buprenorphin kann ebenfalls Entzugsserscheinungen auslösen.

Anästhetika, sedative Arzneimittel/Hypnotika wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (z.B. andere Opioide, Alkohol, Barbiturate, Chloralhydrat und Clomethiazol, Anxiolytika, Antipsychotika, Antihistaminika der 1. Generation und trizyklische Antidepressiva):

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Antipsychotika können die sedierenden und blutdrucksenkenden Wirkungen von Methadon verstärken.

Hemmung der Peristaltik:

Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und die Peristaltik hemmenden Arzneimitteln (Loperamid und Diphenoxylat) kann eine schwere Obstipation verursachen und die ZNS-dämpfende Wirkung verstärken. Opioide in Kombination mit Anticholinergika können, vor allem bei langfristiger Anwendung, eine schwere Obstipation oder einen paralytischen Ileus verursachen.

QT-Verlängerung:

Methadon sollte nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika (Sotalol, Amiodaron und Flecainid), Antipsychotika (Thioridazin, Haloperidol, Sertindol, Phenothiazine und Ziprasidon), Antidepressiva (Paroxetin, Sertralin) oder Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Serotonerge Arzneimittel:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) mit Pethidin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern und anderen serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Trizyklischen Antidepressiva (TZA) kann ein Serotonin-Syndrom auftreten. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome beinhalten.

MAO-Hemmer:

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern kann zu einer verstärkten ZNS-Hemmung, ausgeprägter Hypotonie und/oder Apnoe führen.

Analgetika:

Bei stabil eingestellten Levomethadon-Patienten mit körperlichem Trauma, postoperativen Schmerzen oder anderweitig verursachten akuten Schmerzen, ist es möglich, dass die Analgesie durch das Substitutionsmittel unzureichend ist. Diese Patienten benötigen Analgetika, einschließlich Opioide, wie sie bei anderen Patienten mit ähnlichen Schmerzzuständen gegeben werden. Aufgrund der durch Levomethadon verursachten Opioidtoleranz sind bei Levomethadon-Patienten, die Opioide zur Behandlung akuter Schmerzen erhalten, möglicherweise höhere und/oder häufigere Dosierungen erforderlich, als dies bei anderen, nicht-toleranten Patienten erforderlich ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko einer Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Cannabidiol

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methadon führen.

Wechselwirkungen mit diagnostischen Tests/Laboruntersuchungen

Magenentleerungsstudien:

Opioide können die Magenentleerung verzögern und dadurch zu ungültigen Testergebnissen führen.

Bildgebung der Leber mit Technetium Tc 99m-Disofenin:

Da Opioide eine Verengung des Sphinkter Oddi und einen erhöhten Druck in den Gallenwegen verursachen können, gelangt Technetium Tc 99m-Disofenin möglicherweise nicht in den Dünndarm. Dies kann zu einer verzögerten Darstellung führen und so einer Obstruktion des Gallengangs ähneln.

Liquordruck:

Der Liquordruck kann erhöht sein; die Wirkung tritt als Folge einer durch Atemdepression induzierten Kohlendioxidretention auf.

Amylase- oder Lipaseplasmakonzentration:

Die Plasmakonzentration an Amylase oder Lipase kann zunehmen, da Opioide Kontraktionen des Sphinkter Oddi und einen erhöhten Druck in den Gallenwegen verursachen können; die Tests zur Bestimmung dieser Enzyme können bis zu 24 Stunden nach Anwendung des Arzneimittels beeinträchtigt sein.

Urintests:

Methadon kann Urintests beeinflussen und bei Dopingkontrollen ein positives Ergebnis verursachen.

Schwangerschaftstest:

Methadon kann das Ergebnis von Urin-Schwangerschaftstests beeinträchtigen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levomethadon passiert die Plazentaschranke. In der Schwangerschaft darf Levomethadon zur Substitution nur bei strenger Indikationsstellung und entsprechender Überwachung, am besten in spezialisierten Einrichtungen, angewendet werden.

Eine chronische Einnahme während der Schwangerschaft kann zur Gewöhnung und Abhängigkeit des Fötus sowie nach der Geburt zu Entzugsserscheinungen, Atemdepression und niedrigem Geburtsgewicht beim Neugeborenen führen.

In der Schwangerschaft muss auf eine ausreichende Substitution und Vermeidung von Entzugssymptomen geachtet werden, um den Schaden für den Fötus zu minimieren. Aufgrund der Enzyminduktion während der Schwangerschaft kann eine Dosiserhöhung notwendig sein. Zum Wohl des Fötus kann es ratsam sein, die Tagesdosis zu teilen, um hohe Plasmaspitzenkonzentrationen zu vermeiden und den beschleunigten Abbau von Levomethadon zu kompensieren und so Entzugssymptomen vorzubeugen.

Eine Dosisreduktion oder ein Entzug während der Schwangerschaft ist immer unter sorgfältiger Beobachtung der Schwangeren und nur nach strenger Nutzen-/Risiko-Abwägung durchzuführen.

Der Entzug des Neugeborenen muss auf einer geeigneten Kinder-Intensivstation erfolgen, da die Behandlung mit Levomethadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim Fötus sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann.

Ungefähr 60-80% der Neugeborenen müssen wegen eines neonatalen Entzugssyndroms stationär behandelt werden.

Innerhalb von 1-2 Wochen nach der Geburt kann eine Dosisanpassung (insbesondere eine Dosisreduktion) notwendig sein.

Stillzeit

Levomethadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Zur Entscheidungsfindung, ob das Stillen unter Levomethadon empfohlen werden kann, sollte der Rat eines klinischen Spezialisten eingeholt werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, ob die Frau auf eine stabile Levomethadon-Erhaltungsdosis eingestellt ist und ob sie weiterhin eine illegale Substanz anwendet. Wenn das Stillen in Betracht gezogen wird, sollte die Levomethadon- Dosis so niedrig wie möglich gewählt werden. Verschreibende Ärzte sollten stillende Frauen darauf hinweisen, ihr Kind hinsichtlich Sedierung und Schwierigkeiten beim Atmen zu beobachten und im Fall eines Auftretens sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Obwohl die Menge an Levomethadon, die in die Muttermilch übertritt, nicht zur vollständigen Unterdrückung der Entzugserscheinungen bei gestillten Säuglingen ausreicht, kann es die Schwere eines neonatalen Entzugssyndroms mildern. Falls ein Abstillen erforderlich ist, sollte dieses schrittweise erfolgen, da eine plötzliche Entwöhnung die Entzugserscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

Fertilität

Methadon scheint beim Menschen die weibliche Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen.

Studien bei Männern in Methadonprogrammen haben gezeigt, dass racemisches Methadon die Serum-Testosteronspiegel reduziert und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Die Spermienzahl von mit racemischem Methadon behandelten Männern war doppelt so hoch wie die der Kontrollen. Dies spiegelt jedoch die mangelnde Verdünnung mit Samenflüssigkeit wider.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da während einer stabilen Substitutionsbehandlung mit Levomethadon die psychomotorischen und kognitiven Funktionen nicht beeinträchtigt sind, hat Levomethadon normalerweise keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Ob der Patient fähig ist, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, entscheidet der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

Die aktive Teilnahme am Straßenverkehr wird nicht empfohlen zu Therapiebeginn, während der Dosistitration, beim Auftreten von Entzugssymptomen oder bei Beikonsum von Substanzen, die die kognitiven Funktionen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Levomethadon sind in der Regel die gleichen wie bei anderen Opioiden, am häufigsten treten Übelkeit und Erbrechen auf. Diese Nebenwirkungen werden

bei etwa 20% der Patienten beobachtet, die eine ambulante Behandlung mit Methadon erhalten, und bei denen die Überwachung der Einnahme des Arzneimittels oft unbefriedigend ist.

Die längerfristige Anwendung von Levomethadon kann zu einer Morphin-ähnlichen Abhängigkeit führen. Die Entzugssyndrome sind ähnlich denen, die mit Morphin und Heroin beobachtet werden, jedoch weniger intensiv, aber länger andauernd.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Levomethadon ist die Atemdepression, die während der Stabilisierungsphase auftreten kann. Apnoe, Schock und Herzstillstand wurden berichtet.

Die im Folgenden angeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse gegliedert. Diese Reaktionen wurden häufiger bei nicht-opioidtoleranten Personen beobachtet.

Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Nicht bekannt	Bei opioidabhängigen Patienten mit chronischer Hepatitis wurde von reversibler Thrombozytopenie berichtet.
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Erhöhte Prolaktin-Spiegel bei Langzeitanwendung.
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	Flüssigkeitsretention
	Nicht bekannt	Anorexie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypoglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Euphorie, Halluzinationen
	Gelegentlich	Dysphorie, Unruhe, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, verminderte Libido
	Nicht bekannt	Abhängigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Sedierung
	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Synkope
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Verschwommenes Sehen, Miosis, trockene Augen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Drehschwindel
	Nicht bekannt	Hörverlust

<i>Herzerkrankungen</i>	Selten	Bradykardie, Herzklopfen, Fälle von QT-Verlängerung und Torsade de pointes wurden berichtet, insbesondere unter hohen Methadondosen.
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Gesichtsrotung, Hypotonie
	Selten	Schock
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Lungenödem, Verschlimmerung von Asthma, trockene Nase, Atemdepression besonders unter hohen Dosen
	Selten	Atemstillstand
	Nicht bekannt	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Obstipation
	Gelegentlich	Xerostomie, Glossitis
	Selten	Darmträgheit (Ileus)
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Gallengangdyskinesie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Vorübergehender Hautausschlag, Schwitzen
	Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, anderer Hautausschlag und in sehr ungewöhnlichen Fällen blutende Urtikaria
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich	Harnverhalt, antidiuretische Wirkung
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gelegentlich	Verringerte Potenz, Galactorrhoe, Dysmenorrhoe und Amenorrhoe
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Müdigkeit, Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Ödeme an den unteren Extremitäten, Asthenie, Ödeme, Hypothermie
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Gewichtszunahme

Hinweise

Während einer Langzeitanwendung von Levomethadon, wie bei der Erhaltungstherapie, nehmen die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Häufigkeit und Stärke allmählich ab. Obstipation und verstärktes Schwitzen bleiben jedoch oft dauerhaft bestehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Vergiftungen bei opiatnaiven Personen

Besonders bei nichttoleranten Personen (vor allem Kinder) können bereits lebensbedrohliche Intoxikationen durch niedrigere als in der Substitutionstherapie angewendete Dosen hervorgerufen werden. Bei nichttoleranten Erwachsenen kann dies bei Dosen von ca. 10 mg Levomethadonhydrochlorid auftreten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern bis zu 5 Jahren kann dies bei Dosierungen von ca. 0,5 mg oder bei älteren Kindern bei ca. 1,5 mg Levomethadonhydrochlorid auftreten.

Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Levomethadon-Anwendung

Die Interaktionen zwischen der Ausbildung und dem Weiterbestehen einer Opioid-Toleranz und der Levomethadonhydrochlorid-Dosis können komplex sein. Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Levomethadonhydrochlorid-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, verringerte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl beim Stehen gekennzeichnet ist.

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen sind charakterisiert durch Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit mit Tendenz zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und manchmal Bradykardie und Hypotonie. Massive Vergiftungen, besonders nach intravenöser Anwendung, können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen. Es wurden Hypoglykämien berichtet. Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Methadon wurde beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z.B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) angewendet werden.

Die Dosierungen einzelner Opiat-Antagonisten unterscheiden sich voneinander (Produktinformationen beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Levomethadon langdauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (36-48 Stunden), während Opiat-Antagonisten kurz wirksame Substanzen sind (1-3 Stunden). Nach Abklingen der

antagonistischen Wirkung können daher Nachinjektionen erforderlich sein. Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und Volumenersatz können notwendig werden.

Bei körperlich opioidabhängigen Patienten löst die Anwendung der üblichen Dosis eines Opioidantagonisten akute Entzugsserscheinungen aus. Daher sollte die Anwendung eines Antagonisten bei diesen Patienten möglichst vermieden werden.

Falls dies zur Behandlung einer schweren Atemdepression dennoch erforderlich ist, sollte dabei mit größter Vorsicht vorgegangen werden.

Bei oraler Levomethadonvergiftung darf eine Magenspülung erst nach Antagonisierung durchgeführt werden.

Ein Schutz der Atemwege durch Intubation ist sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Induktion von Erbrechen möglich) besonders wichtig.

Levomethadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar.

Levomethadonhydrochlorid-Entzug

Wenn die verordnete Levomethadonhydrochlorid-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion im Nasenbereich, abdominale Symptome, Diarrhö, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollten sich der potentiellen Erfordernis bewusst sein, die Dosis abzuändern, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit

ATC-Code: N07BC05

Wirkmechanismus

Levomethadon ist ein starker Opioid-Agonist mit Wirkungen hauptsächlich auf den μ -Rezeptor. Levomethadon hat minimale Affinität zu κ - und δ -Opioidrezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levomethadon ist das aktive Enantiomer von racemischem Methadon. Durch die Aktivierung von μ -Opioid-Rezeptoren hemmt Levomethadon die synaptische Übertragung im ZNS sowie im Plexus myentericus.

Seine pharmakologischen Wirkungen sind ähnlich wie diejenigen von Morphin.

Diese Wirkungen resultieren in Analgesie, Atemdepression, Unterdrückung von Husten, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Harnretention (durch Verlangsamung der Motilität der glatten Muskeln während der Tonus erhöht wird), und Pupillenverengung (Miosis). Physische Abhängigkeit und Entzugssymptome entwickeln sich langsamer als bei Morphin und Heroin. Levomethadon kann Entzugssymptome, die sich nach Absetzen anderer starker Opioiden entwickeln, unterdrücken. Toleranz kann sich gegen seine Wirkungen entwickeln ausgenommen für Obstipation und Miosis.

Die Wirkung setzt 30-60 Minuten nach oraler Anwendung bzw. 10-20 Minuten nach parentaler Anwendung ein.

Trotz schnellerem Wirkungseintritt nach parentaler Anwendung, hält die Wirkung nach oraler Anwendung länger an (6-8 Stunden). Die Wirkdauer kann sich auf 22-48 Stunden verlängern bei physisch abhängigen Patienten und bei Patienten, die wiederholt Levomethadonhydrochlorid erhalten. Atemdepressive Wirkungen können nach der Überdosierung für 36-48 Stunden anhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levomethadon gehört zu den fettlöslichen Opioiden und wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; es unterliegt jedoch einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 80%.

Verteilung

Levomethadon wird an Albumin und andere Plasmaproteine und Gewebeproteine (wahrscheinlich Lipoproteine) gebunden. Die Konzentrationen in der Lunge, Leber und Nieren sind wesentlich höher als im Blut. Die Pharmakokinetik von Levomethadon ist ungewöhnlich, da es in erheblichem Maß an Gewebeproteine gebunden wird und nur ein langsamer Übertritt zwischen dem Gewebereservoir und dem Plasma stattfindet. Levomethadon wird im Schweiß ausgeschieden und lässt sich im Speichel, in der Muttermilch und im Nabelschnurblut nachweisen.

Biotransformation

Methadon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, wo es einer N-Demethylierung unterliegt (Levomethadon wird in geringerem Ausmaß demethyliert als Dextromethadon). Bisher wurden 32 Metabolite identifiziert, allerdings entfallen nur 2% einer angewendeten Dosis auf zwei pharmakologisch aktive Metabolite. Der Metabolismus ist zum Teil stereoselektiv, wobei CYP2C19 bevorzugt Levomethadon metabolisiert.

Studien weisen darauf hin, dass die Dauer bis zum Auftreten eines Steady-State sehr variabel ist und von 1 Tag bis zu mehreren Wochen reicht. Aufgrund einer Autoinduktion des CYP3A4-Metabolismus kommt es im Verlauf der Behandlung zu einer rascheren Clearance von Levomethadon.

Elimination

Die Elimination von Levomethadonhydrochlorid und seinen Metaboliten erfolgt renal und biliär. Die durchschnittliche Halbwertszeit liegt bei 25 Stunden (13-47 Stunden), ist aber interindividuell sehr variabel.

Bei höheren Dosen ist die renale Elimination der Hauptweg, dabei findet man nach Gabe von >80 mg ca. 60% unverändertes Levomethadonhydrochlorid wieder. Die kumulativen Wirkungen sowie die verlängerte Elimination werden durch die hohe Gewebebindungsaffinität von Methadon erklärt.

Die renale Elimination ist stark pH-abhängig und steigt mit sinkendem pH-Wert des Urins. Levomethadon und Dextromethadon haben unterschiedliche Halbwertszeiten ($t_{1/2}$ = 37,5 bzw. 28,6 Stunden). 10-45% der wiedergefundenen Gesamtmenge werden biliär ausgeschieden. Auch im Schweiß sind Metaboliten nachweisbar.

Levomethadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar. Da die Ausscheidung bei Anurie ausschließlich über die Faeces erfolgt, besteht jedoch keine Kumulationsgefahr.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Levomethadon ist nicht ausreichend untersucht. Zur Bewertung können Erkenntnisse und Daten zu D,L-Methadon herangezogen werden.

Chronische Toxizität

Ratten erhielten Methadonhydrochlorid oral über 80 Wochen, wobei schrittweise auf 5, 10 oder 15 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag gesteigert wurde. Die Methadonhydrochlorid-Zufuhr induzierte einen Anstieg der N-Demethylase-Aktivität. Diese Wirkung wird als adaptiver Mechanismus der Hepatozyten an den Methadonhydrochlorid-Metabolismus angesehen.

Das Auftreten plötzlicher Toxizität wurde bei gesunden Affen (6 Tiere und 6 Kontrolltiere) untersucht, die eine moderate, fixe Methadon-Dosis erhielten.

Eine plötzliche und potentiell letale toxische Reaktion auf eine vorher gut tolerierte Erhaltungsdosis Methadonhydrochlorid (15 mg/kg KG/Tag) trat bei 4 von 6 Affen nach 13-28 Wochen kontinuierlicher Behandlung auf. Diese Reaktion war durch starke Verhaltens- und Atemdepression gekennzeichnet. Beim Menschen wurden keine vergleichbaren Reaktionen plötzlichen Todes während kontinuierlicher Methadonhydrochlorid-Dosierung berichtet.

Die genaue Pathogenese chronischer Leberschäden, die bei opioidabhängigen Patienten unter Langzeit-Erhaltungstherapie beobachtet wurden, bleibt unsicher. Die genaue Analyse wird durch den Umstand erschwert, dass die meisten Patienten mehr als eine Substanz missbrauchen. Deshalb sind neben dem hepatotoxischen Potential von Methadon selbst verschiedene andere Faktoren für das Auftreten von Leberschäden in Betracht zu ziehen: Hepatitis-B- und -C-Infektionen und in vielen Fällen begleitender Alkohol- und mehrfacher Substanzmissbrauch. In Studien an Kulturen mit menschlichen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Alkohol direkt die Heroin- und Methadon-Hepatotoxizität potenzieren kann.

Mutagenes- und tumorerzeugendes Potential

In vitro- und In vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität von Methadon ergaben widersprüchliche Befunde mit Hinweisen auf ein schwach klastogenes Potential. Ein Risiko für die klinische Anwendung ist hieraus nicht ableitbar.

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg Methadon/kg/Tag zu Gewichtsverlusten an Prostata, Samenblase und Testes.

Die Nachkommen männlicher Ratten, die mit Methadon behandelt wurden (bis zu 38 mg/kg/Tag), zeigten eine erhöhte neonatale Sterblichkeit bis zu 74%.

Jungtiere methadonabhängiger Rattenweibchen wiesen ein verzögertes postnatales Hirnwachstum, geringeres Körpergewicht sowie eine erhöhte neonatale Sterblichkeit auf.

Die männlichen Nachkommen von Ratten, die vom 14. bis 19. Trächtigkeitstag orale Methadongaben erhalten hatten, zeigten einen signifikanten Abfall des Testosteronblutspiegels (Antagonisierung mittels Naloxon möglich).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)

Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)

Citronensäure-Monohydrat

Natriumcitrat (Ph.Eur.)

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch der Flasche ist das Konzentrat mit Pipettenabstreifer und eingesetzter Pipette **6 Monate** haltbar [100 ml, 150 ml, 300 ml und 500 ml].

Nach Anbruch der Flasche ist das Produkt **6 Monate** haltbar [1000 ml].

Verdünnte Lösungen mit konservierten und viskosen Verdünnungsmitteln (in frei wählbaren Verdünnungsverhältnissen) oder gereinigtem Wasser (im Verhältnis von bis zu 1:3, ein Teil Konzentrat plus 2 Teile gereinigtes Wasser) sind bei Lagerung unter 25°C **3 Monate** haltbar.

Verdünnte Lösungen mit Wasser oder Fruchtsäften sind bei Lagerung unter 25°C bis zu **24 Stunden** haltbar.

Verdünnte Lösungen in Braunglasflaschen vor Licht geschützt aufbewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit weißem Originalitätsverschluss (Polypropylen und Polyethylen), graduierte Messpipette (Polyethylen und Polystyren) und Pipettenabstreifer (Polyethylen) für die Packungsgrößen 100 ml, 150 ml, 300 ml und 500 ml oder mit graduiertem Messbecher (Polypropylen) für die Packungsgröße 1000 ml.

Die Messpipette hat 0,25 ml-Teilstriche (entsprechend 1,25 mg Levomethadonhydrochlorid).

Der graduierte Messbecher hat 0,5 ml-Teilstriche (entsprechend 2,5 mg Levomethadonhydrochlorid).

Levo-Methasan ist erhältlich in Packungen zu 100 ml, 150 ml, 300 ml, 500 ml und 1000 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Take-home-Verordnung kann das Arzneimittel mit konservierten und viskosen Verdünnungsmitteln in frei wählbaren Verdünnungsverhältnissen oder mit gereinigtem Wasser im Verhältnis von bis zu 1:3 (1 Teil Konzentrat mit bis zu 2 Teilen gereinigtem Wasser) verdünnt werden.

Für die sofortige Einnahme kann das Arzneimittel mit Wasser oder Fruchtsäften (z.B. Apfel- oder Orangensaft, ausgenommen Grapefruitsaft – siehe Abschnitt 4.5) in frei wählbaren Verdünnungsverhältnissen verdünnt werden.

Die Dichte von Levo-Methasan beträgt 1,00 g/ml bei 20° C.

Um Verwechslungen zu vermeiden, müssen das Verdünnungsmittel und die Konzentration der Verdünnung in mg/ml, sowie das Herstellungsdatum auf den verwendeten Flaschen angegeben werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

96194.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.01.2017

10. STAND DER INFORMATION

09.02.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel