

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levomethadon-neuraxpharm 5 mg/ml
Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 1,5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levomethadon wird angewendet im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes in der Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, welches die medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levomethadon darf nur bei opiat/opioidabhängigen Patienten durch zur Substitution ermächtigte Ärzte angewendet werden. Die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen können bei vorher nicht mit Opiaten behandelten Patienten zu schweren und sogar tödlichen Intoxikationen führen.

Dosierung

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 niedrigstmögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Zur Vermeidung von Überdosierungen werden von der Anfangsdosis am ersten Tag morgens 15 bis 20 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 3 bis 4 ml Lösung) eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des ersten Tages die zusätzlich erforderliche Menge von 10 bis 25 mg Levomethadonhydrochlorid (2 bis 5 ml Lösung) eingenommen. Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid (3 ml Lösung) nicht überschreiten.

Nach 1 bis 6 Tagen wird die Tagesdosis einmalig morgens eingenommen. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid (1 ml Lösung) vorgenommen.

Bei unzureichender Wirksamkeit (Auftreten von Entzugssymptomen) kann der Arzt die Dosis täglich um jeweils 5 bis 10 mg Levo-

methadonhydrochlorid (1 bis 2 ml Lösung) erhöhen.

Die Erhaltungsdosis wird üblicherweise nach 1 bis 6 Tagen erreicht. Sie kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid (12 ml Lösung) betragen und in Einzelfällen wesentlich höher liegen. Eine Dosis von mehr als 50 bis 60 mg Levomethadonhydrochlorid darf nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsum eingenommen werden.

Hinweise:

Durch Wechselwirkungen und/oder Enzyminduktion durch andere Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) kann sich der tägliche Bedarf an Levomethadon erhöhen. Deshalb ist auch bei stabil eingestellten Patienten auf mögliche Entzugssymptome zu achten und gegebenenfalls die Dosis anzupassen.

Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie Methadon-Razemat. Es gibt Hinweise darauf, dass der Abbau von Levomethadon bei Gabe von Methadon-Razemat verstärkt erfolgt, sodass dieses Verhältnis möglicherweise verschoben wird. Dies ist bei der Dosierung zu berücksichtigen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes nach dem Erfolg der Substitutionstherapie und den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Ziel der Behandlung ist die Abstinenz von Drogen. Die Dauer der Anwendung kann von einer kurzfristigen Anwendung (z. B. zur Substitution drogenabhängiger Patienten während einer stationären Behandlung) bis Langzeitbehandlung reichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter die Dosis zu verringern.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen:

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder schweren chronischen Lebererkrankungen die Dosis zu verringern.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Daher wird die Anwendung von Levomethadon-neuraxpharm bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Levomethadon-neuraxpharm ist zum Einnehmen.

Levomethadon-neuraxpharm darf nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Im Allgemeinen erfolgt die Einnahme in Wasser oder Fruchtsaft (z. B. Orangensaft, Himbeersirup).

Der Patient erhält vom Arzt oder den von ihm Beauftragten die erforderliche Dosis zur unmittelbaren Einnahme. Die Abmessung der erforderlichen Menge erfolgt dabei ausschließlich durch den Arzt oder den von ihm Beauftragten.

Aus der 100 ml Flasche kann die Lösung über einen Luer-Kegeleinsatz mittels einer graduieren handelsüblichen Einmalspritze entnommen werden. Dazu wird die Spritze (ohne Nadel) auf den Kegeleinsatz aufgesetzt. Anschließend wird die Flasche mit aufgesetzter Spritze umgedreht, sodass die gewünschte Menge Lösung von unten abgezogen werden kann. Vor dem Trennen der Spritze von der Flasche sollte die Flasche wieder in aufrechte Stellung gebracht werden, um ein Ausfließen der Lösung zu verhindern. Ebenso muss die Flasche aufrecht gehalten werden, wenn zu viel entnommene Lösung in die Flasche zurückgegeben werden soll, weil sonst die Lösung aus der Belüftungsöffnung des Kegeleinsatzes herausgedrückt wird.

Take-home muss durch den Arzt verordnet werden.

Die Take-home-Verordnung ist nicht zulässig, wenn die Untersuchungen und Erhebungen des Arztes Erkenntnisse ergeben haben, dass der Patient

- Stoffe konsumiert, die ihn zusammen mit der Einnahme des Substitutionsmittels gefährden,
- unter Berücksichtigung der Toleranzentwicklung noch nicht auf eine stabile Dosis eingestellt worden ist oder
- Stoffe missbräuchlich konsumiert.

Die Ausgabe erfolgt nur über die Apotheke. Der verordnende Arzt kann, in Fällen, in denen er dies für erforderlich hält, eine viskositäts erhöhende Zubereitung durch die Apotheke anordnen.

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

Im Falle einer Take-home-Verordnung wird Levomethadon-neuraxpharm portionsweise, entsprechend der Tagesdosis, kindergesichert abgefüllt und gekennzeichnet. Diese Tagesportionen werden dem Patienten aus der Apotheke mitgegeben. Die Einnahme erfolgt entsprechend der ärztlichen Anweisung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen

Opioidantagonisten oder andere Opioidagonisten/-antagonisten (z. B. Pentazocin und Buprenorphin) dürfen, außer zur Behandlung einer Überdosierung, während der Behandlung mit Levomethadon nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Levomethadon darf nur bei opiat/opioidabhängigen Patienten durch zur Substitution ermächtigte Ärzte angewendet werden, da die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen bei Patienten ohne Opiattoler-

ranz zu schweren Intoxikationen bis hin zu tödlichem Ausgang führen können. Strenge Indikationsstellung und besondere ärztliche Überwachung sind erforderlich bei:

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung;
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden oder atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen;
- Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss;
- erhöhtem Hirndruck;
- Hypotonie bei Hypovolämie;
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung;
- Pankreatitis;
- Gallenwegserkrankungen;
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen;
- Phäochromozytom;
- Hypothyreoidismus;
- moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion;
- Bradykardie;
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III.

Lunge und Atmung

Levomethadon-neuraxpharm sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit:

- Asthma;
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung;
- Cor pulmonale;
- erheblich eingeschränkter Atemreserve;
- vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion;
- Hypoxie oder Hyperkapnie.

Selbst bei den üblichen therapeutischen Betäubungsmitteldosen 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 können eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

Hirndruck

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Betäubungsmitteln und ihre Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, kann bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck bedeutsam verstärkt werden. 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 gehalten wird.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon-neuraxpharm und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Levomethadon-neuraxpharm zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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 Dosisescalation von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) wurden Hypoglykämien beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird während der Dosisescalation empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Levomethadon und Alkohol kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Die Einnahme von Alkohol während der Behandlung mit Levomethadon soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Hinweise

Die Einnahme von Levomethadon-neuraxpharm durch nicht opiatolerante Personen ist lebensgefährlich und kann zum Tode durch Atemstillstand führen. Deshalb ist eine sichere Aufbewahrung des Arznei-

mittels insbesondere außerhalb der Reichweite von Kindern erforderlich.

Levomethadon-neuraxpharm ist ausschließlich zum Einnehmen bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Levomethadon-neuraxpharm, kann zu schweren Nebenwirkungen, auch mit tödlichem Ausgang, zum Beispiel Sepsis, Venenentzündungen oder Lungenembolien, führen.

Beikonsum

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

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

Risikopatienten

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei:

- stark gefährdeten Patienten:
Suizidversuche mit Opiaten, vor allem in Kombination mit Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Stoffen, sind Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit. Individuelle Evaluation und Behandlungsplanung, einschließlich stationärer Versorgung, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes selbstgefährdendes Verhalten zeigen.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen:
Die Behandlung mit Levomethadon-neuraxpharm kann die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Deshalb sollten Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Substitutionsbehandlung bis zur exakten Diagnosestellung besonders engmaschig überwacht werden.
- Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhythmusstörungen:
Unter μ -Opiatrezeptoragonisten muss mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und folglich mit dem Auftreten einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) gerechnet werden.

Prinzipiell müssen alle Patienten vor Therapieeinleitung über kardiale Vorerkrankungen und ungeklärte Synkopen befragt werden. Der Patient soll dabei über die Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen informiert werden.

Vor Therapiebeginn und nach zwei Behandlungswochen ist ein EKG abzuleiten, um die Wirkung des Substitutionsmittels auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. In ähnlicher Weise ist vor einer Dosiserhöhung die Anfertigung eines EKGs sowie eine zumindest jährliche EKG-Kon-

trolle angeraten. Im Fall von ungeklärten Synkopen soll an die Möglichkeit einer kardialen Ursache gedacht werden. Bei jeder Änderung zusätzlicher Medikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall beeinflussender Interaktion berücksichtigt werden.

Abhängigkeitspotenzial

Levomethadon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial und kann bei längerer und wiederholter Anwendung Sucht erzeugen. Es entwickelt sich eine psychische und physische Abhängigkeit sowie Toleranz. Bei abruptem Absetzen oder bei Anwendung eines Opiatantagonisten sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Levomethadon-neuraxpharm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Levomethadon-neuraxpharm als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Levomethadon-neuraxpharm enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Levomethadon-neuraxpharm enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), das Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkungen von Levomethadon können sowohl durch pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Wechselwirkungen beeinflusst werden. In Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild ist im Falle der im folgenden Abschnitt beschriebenen Wechselwirkungen eine Dosisanpassung von Levomethadon und/oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Levomethadon und anderen Arzneimitteln bzw. Substanzen müssen folgende Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Die Anwendung von MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioidanwendung (z. B. Pethidin) kann zu lebensbedrohlichen, in ihrer Symptomatik sowohl depressorischen als auch exzitatorischen Wirkungen auf Zentralnervensystem, Atmung und Kreislauffunktion führen. Solche Reaktionen sind auch für Levomethadon nicht auszuschließen.
- Pentazocin und Buprenorphin können bei heroinabhängigen oder methadon-substituierten Patienten zu Entzugsserscheinungen führen. Buprenorphin darf frühestens 20 Stunden nach Absetzen von Levomethadon zur Substitution angewendet werden.

Mit zentral dämpfenden und atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentralnervösen bzw. atemdepressiven Wirkung kommen, z. B. mit

- stark wirkenden Analgetika (auch anderen Opiaten)
- Alkohol
- Phenothiazinderivaten
- Benzodiazepinen
- Barbituraten und anderen Schlafmitteln/Narkosemitteln
- trizyklischen Antidepressiva

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkung von Levomethadon kann verstärkt werden durch Antihypertensiva, wie z. B.

- Reserpin
- Clonidin
- Urapidil
- Prazosin

Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Levomethadon in der Leber (Cytochrom P450 System) hemmen, kann die Plasmakonzentration von Levomethadon erhöht bzw. die Wirkdauer verlängert werden, wie z. B. durch

- Cimetidin
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketocanazol, Voriconazol, Fluconazol)
- Makrolidantibiotika
- Antiarrhythmika
- Kontrazeptiva
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, z. B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin)
- Ciprofloxacin

Serotonerge Arzneimittel:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) mit Pethidin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern und anderen serotonergen Wirkstoffen, wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), 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.

Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Levomethadon in der Leber fördern, kann die Plasmakonzentration von Levomethadon verringert bzw. die Wirkdauer verkürzt werden, wie z. B. durch

- Carbamazepin
- Phenobarbital

- Phenytoin
- Rifampicin
- Johanniskraut
- Spironolacton
- Fusidinsäure
- Flunitrazepam
- Efavirenz
- Nevirapin
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir

Eventuell können dadurch Entzugsserscheinungen ausgelöst werden.

Auch bei gleichzeitiger Anwendung von Levomethadon mit weiteren Arzneimitteln bzw. Substanzen, die durch Leberenzyme metabolisiert werden oder die Proteinbindung beeinflussen können (Levomethadon wird überwiegend an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden, siehe Abschnitt 5.2), sowie nach Absetzen dieser Arzneimittel bzw. Substanzen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten in Hinblick auf klinische Symptome von Überdosierungen, Unterdosierungen bzw. Entzugssymptome und eine entsprechende Dosisanpassung empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Levomethadon wurden erniedrigte (Didanosin und Stavudin) oder erhöhte (Zidovudin) Plasmakonzentrationen von antiretroviralen Arzneimitteln beschrieben, während die Plasmakonzentration von Levomethadon unverändert blieb. Für diese Patienten ist eine engmaschige Überwachung auf adäquates klinisches Ansprechen bzw. auf Anzeichen einer Toxizität erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung von Levomethadon in der Schwangerschaft darf nur bei strenger Indikationsstellung und unter angemessener Überwachung, vorzugsweise in einem darauf spezialisierten medizinischen Zentrum, erfolgen.

Es liegen keine Daten aus prospektiven Studien bezüglich einer Anwendung von Levomethadon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei Anwendung von Methadon Hinweise auf Reproduktionstoxizität erbracht (siehe Abschnitt 5.3).

In der Schwangerschaft muss eine ausreichende Substitution und die Vermeidung von Entzugssymptomen sichergestellt werden, um eine Schädigung des Fötus zu minimieren.

Eine Dosisreduktion oder ein Entzug während der Schwangerschaft ist immer unter sorgfältiger Beobachtung der Mutter und nur nach strenger Nutzen-/Risiko-Abwägung durchzuführen. Aufgrund der Enzyminduktion während der Schwangerschaft kann eine Dosiserhöhung notwendig sein. Zum Wohl des Fötus kann es ratsam sein, die Tagesdosis aufzuteilen, um hohe Plasmaspitzenkonzentrationen zu vermeiden und den beschleunigten Abbau von

Levomethadon zu kompensieren und so Entzugssymptomen vorzubeugen.

Zum Wohl des Fötus kann es ratsam sein, die Tagesdosis aufzuteilen, um hohe Plasmaspitzenkonzentrationen zu vermeiden, den beschleunigten Abbau von Levomethadon zu kompensieren und so Entzugssymptomen vorzubeugen.

Levomethadon passiert die Plazentaschranke und kann – vor oder während der Geburt gegeben – beim Neugeborenen zu Atemdepression führen. Ungefähr 60 - 80 % der Neugeborenen müssen wegen des neonatalen Entzugssyndroms stationär behandelt werden. 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.

Kinder methadonsubstituierter Mütter hatten ein vergleichsweise geringeres Geburtsgewicht und einen geringeren Kopfumfang als nicht drogenexponierte Kinder. Weiterhin wurden bei Kindern unter pränataler Methadonexposition eine erhöhte Inzidenz von Otitis media sowie neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistiger und motorischer Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien beobachtet. Ein Zusammenhang mit erhöhtem SIDS (sudden infant death syndrome) wird angenommen.

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

Levomethadon scheint beim Menschen die weibliche Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen.

Studien an Männern auf Methadon-Erhaltungstherapie haben gezeigt, dass Methadon die Serum-Testosteronspiegel

reduziert und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Aufgrund einer Reduktion der Samenflüssigkeit pro Ejakulation bei Methadon-behandelten Männern war die Spermienkonzentration in dieser Gruppe doppelt so hoch wie die der Kontrollen.

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

Levomethadon-neuraxpharm kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Die Entscheidung über die Fahrtüchtigkeit trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- 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)

Wie bei anderen starken Opioiden sollte eine angemessene Prophylaxe bekannter opioidbedingter Nebenwirkungen (wie z. B. Obstipation) in Betracht gezogen werden. Häufig treten zu Beginn der Substitutionsbehandlung Opiatentzugssymptome auf, wie Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Darmkrämpfe, Depression, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, wechselweise Frösteln und Hitzewallungen, Gähnen, Gänsehaut, Gewichtsverlust, Tachykardie, laufende Nase, Niesen, erweiterte Pupillen, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, allgemeine körperliche Schmerzen, Schwächeanfälle, starkes Schwitzen, verstärkter Tränenfluss, Nausea, Unruhe, Unterleibskrämpfe und Tremor.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich bis häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich bis häufig: Euphorie und Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich bis häufig: Benommenheit, Sedation, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe

Augenerkrankungen:

Gelegentlich bis häufig: Sehstörungen

Herzerkrankungen:

Gelegentlich bis häufig: Herzklopfen, Bradykardie

Selten bis sehr selten: Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Herzstillstand

Gefäßserkrankungen:

Selten bis sehr selten: Sickerblutungen (Hämorrhagie), orthostatische Hypotonie, Einschränkung der Kreislauffunktion, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich bis häufig: Atemdepression
Selten bis sehr selten: Atemstillstand

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich bis häufig: Erbrechen, Nausea, Mundtrockenheit, Verstopfung

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich bis häufig: Gallenwegskrämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich bis häufig: Nesselfieber und andere Hautausschläge, Juckreiz

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich bis häufig: Verminderte Harnmenge, Blasenentleerungsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich bis häufig: Eingeschränkte Libido und/oder eingeschränkte Potenz (siehe Abschnitt 5.3)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Hypoglykämie

Allgemeine Erkrankungen:

Gelegentlich bis häufig: Schweißausbrüche, Mattigkeit, Schwächeanfälle, Ödeme
Selten bis sehr selten: Flush

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

Insbesondere bei nicht opiattoleranten Personen (vor allem Kindern) können bereits durch niedrige Dosen lebensbedrohliche Intoxikationen hervorgerufen werden. Bei Kindern bis 5 Jahren ist dies ab ca. 0,5 mg, bei älteren Kindern ab ca. 1,5 mg und bei Erwachsenen ab ca. 10 mg Levomethadonhydrochlorid möglich.

Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und

Symptome einer übermäßigen Levomethadonwirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

Des Weiteren sind Überdosierungen durch Atemdepression (reduzierte Respirationsrate und/oder reduziertes Atemzugvolumen, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit mit Tendenz zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und manchmal durch Bradykardie und Hypotension charakterisiert. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z. B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierung einzelner Opiatantagonisten unterscheidet sich voneinander (Produktinformationen beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Levomethadon lang dauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (bis zu 75 Stunden), während die Opiatantagonisten viel kürzer wirken (1 bis 3 Stunden). Nach Abklingen der antagonistischen Wirkungen können daher Nachinjektionen erforderlich sein. Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und Volumenersatz können notwendig 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 (Auslösen von Erbrechen möglich) besonders wichtig. In der Therapie von Intoxikationen dürfen Alkohol, Barbiturate, Bemegrid, Phenothiazine und Scopolamin nicht zur Anwendung kommen.

Levomethadon ist nicht dialysierbar. Es wurden Hypoglykämien berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07BC05

Levomethadonhydrochlorid ist ein vollsynthetisches Opioidanalgetikum, das als basisches Diphenylmethanderivat strukturell vom Morphin ableitbar ist.

Levomethadon ist das R(-)-Enantiomer von Methadon. Das S(+)-Enantiomer besitzt nur 1/50 der analgetischen Wirkung des R(-)-Enantiomers. Die klinischen Wirkungen von Levomethadon bei der Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit beruhen auf zwei Mechanismen: Zum einen

erzeugt Levomethadon als synthetischer Opioidagonist morphinartige Wirkungen, die bei opiat/opioidabhängigen Personen Entzugssymptome unterdrücken. Zum anderen kann die Langzeitanwendung von oralem Levomethadon – abhängig von Dosis und Substitutionsdauer – eine Toleranz hervorrufen, die zum Blockieren der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung („high“) parenteral angewendeter Opiaten führt.

Die Wirkung in der Substitution setzt 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe ein und hält bei Einmalgabe 6 bis 8 Stunden an. Bei wiederholter Gabe steigt die Wirkdauer durch Erreichen des pharmakokinetischen Gleichgewichts auf 22 bis 48 Stunden an, sodass eine einmal tägliche Gabe ausreichend ist.

Als Opioidagonist induziert Levomethadon eine lang anhaltende Atemdepression, die nach 4 Stunden am ausgeprägtesten ist und bis zu 75 Stunden andauern kann. Neben weiteren klassischen Opioidwirkungen wie Sedierung, Euphorie und Miosis gehören Bradykardie, Blutdruckanstieg, Bronchokonstriktion und Antidiurese zu den pharmakologischen Effekten von Levomethadon. Nach längerer Einnahme bewirkt Levomethadon auch eine Abhängigkeit, die der von Heroin und Morphin vergleichbar ist.

QT-Verlängerung

Klinische Untersuchungen an 39 Patienten haben bei Umstellung von Methadon auf Levomethadon eine Verkürzung des korrigierten QTc-Intervalls gezeigt und weisen auf ein besseres kardiologisches Sicherheitsprofil von Levomethadon hin. Untersuchungen mit CYP2B6-Langsam-Metabolisierern deuten darauf hin, dass das Risiko von QTc-Verlängerungen bei diesen Patienten durch den verzögerten Abbau des im Methadon-Razemat enthaltenen (S)-Enantiomers möglicherweise erhöht sein kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levomethadon wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme beträgt im Mittel etwa 82 %.

Verteilung

Bei täglicher Dosierung von 30 mg oral stellt sich ein Steady-state des Plasmaspiegels für Levomethadon nach 4 bis 5 Tagen ein. Das anfängliche Verteilungsvolumen von Methadon beträgt 50 bis 100 l und 500 l im Steady-state. Das bedeutet, dass sich die stark lipophile Substanz in beträchtlicher Menge in peripherem Gewebe, Fett, Muskulatur und Haut anreichert. Die Serumproteinbindung liegt bei ca. 85 %. Vornehmlich wird an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

Levomethadon tritt in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke. Die Nabelschnurblutkonzentration ist geringer als die Plasmakonzentration der Mutter. Zwischen den maternalen Plasma-/Nabel-

schnurblutkonzentrationen und den Werten der Amnionflüssigkeit besteht keine Korrelation.

Biotransformation

Levomethadon unterliegt einer N-Demethylierung durch CYP-Isoenzyme, unter anderem unter Beteiligung von CYP3A4, 2D6, 2B6 und 2C19.

Von Methadon wurden bisher 32 Metaboliten identifiziert. Es entfallen allerdings nur 2 % der angewendeten Dosis auf zwei pharmakologisch aktive Metaboliten. Methadon und seine Metaboliten reichern sich vor allem in Lunge, Leber, Niere, Milz und Muskulatur an.

Elimination

Die Elimination von Methadon und seinen Metaboliten erfolgt sowohl renal als auch biliär. Die stark vom pH-Wert abhängige renale Elimination ist bei höheren Dosen der Hauptweg, wobei nach Gabe von mehr als 160 mg ca. 60 % als unverändertes Methadon auftreten. Biliär werden 10 bis 45 % der wiedergefundenen Gesamtmenge ausgeschieden.

Die terminale Plasmahalbwertszeit unterliegt starken individuellen Schwankungen (14 bis 55 Stunden). Sie ist verlängert bei länger währender Einnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

Levomethadon ist nicht dialysierbar. Bei Anurie besteht aber keine Kumulationsgefahr, da die Ausscheidung in diesem Falle ausschließlich über die Faeces erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Nach akuter Intoxikation tritt Tod durch Atemstillstand ein. Die LD₅₀-Werte von Levomethadon nach i. v. Gabe betragen bei der Maus 13,6 bis 28,7 mg/kg und bei der Ratte 8,7 mg/kg.

Die wichtigsten Zielorgane bei Labortieren nach subchronischer und chronischer Verabreichung waren das Atemsystem (Atemdepression) und die Leber (erhöhte SGTP-Spiegel, Leberzellhypertrophie, eosinophile zytoplasmatische Veränderungen).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität von Methadon ergaben widersprüchliche Befunde mit Hinweisen auf ein schwaches klastogenes Potenzial. Ein Risiko für die klinische Anwendung ist hieraus gegenwärtig nicht ableitbar. Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

Reproduktions-toxizität

Levomethadon ist nicht ausreichend untersucht. Zur Bewertung können Erkenntnisse zu D,L-Methadon herangezogen werden. Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg/kg/Tag Methadon zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalvesikel und Testes. Die Nachkommen methadonbehandel-

ter (bis zu 38 mg/kg/Tag) Männchen zeigten eine erhöhte neonatale Sterblichkeit (bis zu 74 %).

Der Nachwuchs methadonabhängiger Rattenweibchen wies ein verzögertes postnatales Hirnwachstum, geringeres Körpergewicht sowie eine erhöhte neonatale Sterblichkeit auf. Orale Methadongaben bei Ratten vom 14. bis 19. Trächtigkeitstag führten zu einem signifikanten Abfall des Testosteronblutspiegels bei den männlichen Nachkommen (Antagonisierung mittels Naloxon möglich).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
Betainhydrochlorid
Glycerol 85 %
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate
Die gebrauchsfertige Take-home-Zubereitung ist 4 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Flaschen (Glasart III) mit einem kindergesicherten Verschluss
Die 100 ml Flasche enthält zusätzlich einen LDPE-Adapter für Spritzen.
Levomethadon-neuraxpharm ist in Packungen zu 100 ml, 300 ml (3 x 100 ml), 500 ml, 1000 ml (2 x 500 ml) und 1000 ml erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für Apotheken

Eine Lösung mit höherer Viskosität kann wie folgt zubereitet werden:

Levomethadon-neuraxpharm wird im Verhältnis 1:1 mit einer Trägerlösung gemischt. Dafür sind folgende Standardrezepturen geeignet:

1. Viskose Grundlösung:

100 g enthalten:
Hyetellose 0,625 g
Glycerol 85 % 25,0 g
Sucrose 19,0 g
Citronensäure 0,08 g
Kaliumsorbat (Ph. Eur.) 0,14 g
Gereinigtes Wasser ad 100,0 g

2. Sucrosefreie Trägerlösung:

100 g enthalten:
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.) 1,0 g
Saccharin-Natrium 0,02 g
Kaliumsorbat (Ph. Eur.) 0,14 g
Natriumedetat (Ph. Eur.) 0,02 g
Salzsäure 1 % 8,5 g
Aromalösung* 1,0 g
Gereinigtes Wasser ad 100,0 g
* 100 g Aromalösung enthalten:
Contramarum-Aroma 1,0 g
Glycerol 85 % ad 100,0 g

3. Einfacher Sirup:

100 g enthalten:
Sucrose 64,0 g
Gereinigtes Wasser ad 100,0 g

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

97294.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.08.2017

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel