

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levo-Methasan 2,5 mg Tabletten
Levo-Methasan 5 mg Tabletten
Levo-Methasan 10 mg Tabletten
Levo-Methasan 20 mg Tabletten
Levo-Methasan 30 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levo-Methasan 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 2,237 mg Levomethadon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 53,863 mg Lactose (als Monohydrat) und 6,075 mg Sucrose.

Levo-Methasan 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 4,473 mg Levomethadon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 107,726 mg Lactose (als Monohydrat) und 12,150 mg Sucrose.

Levo-Methasan 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 8,947 mg Levomethadon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 107,726 mg Lactose (als Monohydrat) und 12,150 mg Sucrose.

Levo-Methasan 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 17,893 mg Levomethadon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 215,451 mg Lactose (als Monohydrat) und 24,300 mg Sucrose.

Levo-Methasan 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 26,840 mg Levomethadon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 323,177 mg Lactose (als Monohydrat) und 36,450 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Levo-Methasan 2,5 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde Tabletten, einseitig konvex mit der Prägung „L2“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von $7,1 \pm 0,2$ mm und einer Dicke von $2,8 \pm 0,5$ mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levo-Methasan 5 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde Tabletten, einseitig konvex mit der Prägung „L5“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von $9,2 \pm 0,2$ mm und einer Dicke von $3,9 \pm 0,5$ mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levo-Methasan 10 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, längliche Tabletten, bikonvex mit der Prägung „L10“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite, mit einer Länge von $13,5 \pm 0,2$ mm, einer Breite von $5,5 \pm 0,2$ mm und einer Dicke von $3,6 \pm 0,5$ mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levo-Methasan 20 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde Tabletten, einseitig konvex mit der Prägung „L20“ auf einer Seite und Kreuzbruchkerbe auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von $12,1 \pm 0,2$ mm und einer Dicke von $4,8 \pm 0,6$ mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levo-Methasan 30 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tabletten, bikonvex mit der Prägung „L30“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite, mit einer Länge von $17,5 \pm 0,2$ mm, einer Breite von $9,0 \pm 0,2$ mm und einer Dicke von $6,2 \pm 0,8$ mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit, im Rahmen eines Behandlungskonzepts, das eine medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Therapiebeginn und Erhaltungstherapie

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 niedrigste mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist, die alle 24 Stunden gegeben wird.

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

Innerhalb von 1 bis 6 Tagen wird auf eine einmalige morgendliche Gabe der Tagesdosis umgestellt. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid vorgenommen.

Bei unzureichender Wirksamkeit (Auftreten von Entzugssymptomen) kann der behandelnde Arzt die Dosis täglich um jeweils 5 bis 10 mg Levomethadonhydrochlorid erhöhen.

Die Erhaltungsdosis kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid betragen und unter Umständen wesentlich höher liegen. Bei einer Dosis von mehr als 50 bis 60 mg Levomethadonhydrochlorid ist aus medizinischen Gründen der missbräuchliche Konsum psychoaktiver Stoffe auszuschließen.

Bei Symptomen einer übermäßigen Levomethadon-Wirkung ist eine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.9).

Die Beendigung der Substitutionstherapie muss langsam ausschleichend in möglichst kleinen Schritten über mehrere Wochen bis Monate erfolgen und orientiert sich ebenfalls am subjektiven Empfinden des Patienten. Falls erforderlich, kann zum Ausschleichen der Therapie auch auf eine Substitution mit Levomethadon-Lösung umgestellt werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes nach dem Verlauf der Substitutionstherapie und dem individuellen Empfinden des Patienten. Ziel der Behandlung sind die Sicherung des Überlebens, die Reduktion des Gebrauchs anderer Suchtmittel, die gesundheitliche Stabilisierung und Behandlung von Begleiterkrankungen und die Opiatfreiheit. Die Dauer der Anwendung kann von einer kurzzeitigen Gabe (z.B. zur Substitution Drogenabhängiger während einer notwendigen stationären Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

Hinweise

Durch Wechselwirkungen und/oder Enzyminduktion durch andere Substanzen (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 das Razemat Methadon.

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 oder Umstellung auf Levomethadon zu berücksichtigen.

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder schweren chronischen Lebererkrankungen die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levomethadon zur Substitution bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre sind nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

Levo-Methasan ist ausschließlich zum Einnehmen bestimmt darf nur und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden. Im Allgemeinen erfolgt die Einnahme mit ausreichend Wasser.

Die Tabletten dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden. Die Tabletten dürfen nicht vorzeitig für eine spätere Einnahme aus der Packung entnommen werden.

Der Patient erhält vom Arzt oder von dem von ihm Beauftragten die erforderliche Dosis/Anzahl der Tabletten zur unmittelbaren Einnahme.

4.3 Gegenanzeigen

Levomethadon darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen.

Narkotika-Antagonisten oder andere Narkotika-Agonisten/-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

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,
- mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- Bradykardie,
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III.

Lunge und Atmung

Wie andere Opioide auch, ist Levomethadon mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

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

Selbst bei den üblichen therapeutischen Dosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege bis hin zum Eintritt einer Apnoe erhöht wird.

Bei Patienten mit atopischer Prädisposition kann eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

Hirndruck

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Opioiden und ihre Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, kann bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck klinisch relevant verstärkt werden. Angesichts des Wirkprofils von Levomethadon als μ -Agonist sollte seine Anwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen und nur dann, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich gehalten wird.

Nebenniereninsuffizienz

Opioide 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.

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)

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.

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

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

Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Levomethadon zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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).

Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Alkohol

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

Beikonsum

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

Falls erforderlich sind regelmäßige Harnkontrollen durchzuführen, um einen eventuellen Drogenbeikonsum festzustellen.

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.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen:
Die Behandlung mit Levomethadon kann, wie bei anderen μ -Agonisten auch, 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:
Es muss mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und folglich mit dem Auftreten einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) während der Anwendung von Methadon oder Levomethadon 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 sind vor einer Dosiserhöhung die Anfertigung eines EKGs sowie eine zumindest jährliche EKG-Kontrolle 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-Intervallbeeinflussender 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 sind schwere, z.T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Die Einnahme von Levomethadon durch nicht opioidtolerante Patienten ist lebensgefährlich und kann zum Tod durch Atemstillstand führen.

Weitere Hinweise

Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Anwendung eines Opiatant-Agonisten lösen ein Entzugssyndrom aus.

Levomethadon ist ausschließlich zur Substitutionsbehandlung und nur zum Einnehmen bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Levomethadon kann zu schweren Nebenwirkungen, auch mit potenziell tödlichem Ausgang (zum Beispiel Sepsis, Venenentzündungen oder Lungenembolien) führen.

Levomethadon sollte bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Opioide die Cortisolproduktion vermindern können.

Doping

Die Anwendung von Levomethadon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Levomethadon als Dopingmittel kann die Gesundheit gefährden.

Levo-Methasan enthält Sucrose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Levo-Methasan enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 oder Substanzen müssen folgende Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden:

Bei Anwendung von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioid-Anwendung (z.B. Pethidin) sind lebensbedrohliche, in ihrer Symptomatik sowohl depressorische als auch exzitatorische Wirkungen auf Zentralnervensystem, Atmung und Kreislauffunktion beobachtet worden. Solche Reaktionen sind auch für Levomethadon nicht auszuschließen.

Pentazocin und Buprenorphin können bei heroinabhängigen oder methadonsubstituierten Patienten zu Entzugserscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.3). Buprenorphin darf zur Substitution frühestens 20 Stunden nach Absetzen von Levomethadon angewendet werden.

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

- stark wirkenden Analgetika (einschließlich anderer Opiaten),
- Alkohol (siehe Abschnitt 4.4),
- Phenothiazin-Derivaten,
- Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.4),
- Barbituraten und anderen Schlafmitteln oder Narkosemitteln sowie
- trizyklischen Antidepressiva.

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.

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 und
- Prazosin.

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

- Cimetidin,
- Antimykotika (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol),
- Makrolidantibiotika,
- Antiarrhythmika,
- Kontrazeptiva,
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, wie z.B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin),
- Ciprofloxacin.

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

- Carbamazepin,
- Phenobarbital,
- Phenytoin,
- Rifampicin,
- Johanniskraut,
- Spironolacton,
- Fusidinsäure,
- Flunitrazepam,
- Efavirenz,
- Nevirapin,
- Nelfinavir,
- Ritonavir,
- Amprenavir.

Möglicherweise können dadurch Entzugsserscheinungen ausgelöst werden.

Auch bei gleichzeitiger Anwendung von Levomethadon mit weiteren Arzneimitteln oder 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 oder Substanzen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten in Hinblick auf klinische Symptome von Überdosierungen, Unterdosierungen oder Entzugssymptome und eine entsprechende Dosisanpassung empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von antiretroviralen Arzneimitteln wurde beschrieben, dass sich bei unveränderter Plasmakonzentration von Levomethadon die Plasmakonzentration der antiretroviralen Arzneimittel entweder verringert (Didanosin und Stavudin) oder erhöht (Zidovudin). Für diese Patienten ist eine engmaschige Überwachung auf adäquates klinisches Ansprechen oder auf Anzeichen einer Toxizität erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levomethadon passiert die Plazentaschranke.

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

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.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Levomethadon wurde jedoch nicht mit angeborenen Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht.

In der Schwangerschaft muss eine ausreichende Substitution und die Vermeidung von Entzugssymptomen sichergestellt werden, um eine Schädigung des Fötus zu minimieren. Aufgrund der möglichen 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, 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 Mutter und nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Der Entzug des Neugeborenen muss auf einer geeigneten Kinder-Intensivstation erfolgen, da die chronische Behandlung mit Levomethadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim ungeborenen Kind sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugerscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Ungefähr 60 bis 80 % der Neugeborenen müssen wegen des neonatalen Entzugssyndroms stationär behandelt werden. Innerhalb von 1 bis 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 Entzugerscheinungen 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 Entzugerscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

Fertilität

Methadon scheint beim Menschen die weibliche Fertilität nicht zu beeinträchtigen.

Studien an Männern unter einer Methadon-Erhaltungstherapie haben gezeigt, dass razemisches 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. Dies spiegelt jedoch die mangelnde Verdünnung mit Samenflüssigkeit wider.

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

Levomethadon kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sind. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Die Entscheidung über die Verkehrstüchtigkeit trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden angeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse geordnet:

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).

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, körperliche Schmerzen, Schwächeanfälle, starkes Schwitzen, verstärkter Tränenfluss, Nausea, Unruhe, Unterleibskrämpfe und Tremor.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gelegentlich bis häufig	Appetitlosigkeit
	Nicht bekannt	Hypoglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gelegentlich bis häufig	Euphorie und Dysphorie

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich bis häufig	Benommenheit, Sedation, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe
<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich bis häufig	Sehstörungen
<i>Herzerkrankungen</i>	Gelegentlich bis häufig	Herzklopfen, Bradykardie
	Selten bis sehr selten	Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Herzstillstand
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Selten bis sehr selten	Sickerblutungen (Hämorrhagie), orthostatische Hypotonie, Einschränkung der Kreislauffunktion, Schock
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich bis häufig	Atemdepression
	Selten bis sehr selten	Atemstillstand
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich bis häufig	Erbrechen, Nausea, Mundtrockenheit, Verstopfung
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich bis häufig	Gallenwegskrämpfe
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich bis häufig	Nesselfieber und andere Hautausschläge, Juckreiz
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich bis häufig	Verminderte Harnmenge, Blasenentleerungsstörungen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gelegentlich bis häufig	eingeschränkte Libido und/oder eingeschränkte Potenz (siehe auch Abschnitt 5.3 Reproduktionstoxizität)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich bis häufig	Schweißausbrüche, Mattigkeit, Schwächeanfälle, Ödeme
	Selten bis sehr selten	Flush
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Gewichtszunahme

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 Opiat-toleranten Personen (vor allem Kinder) können bereits durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen bedrohliche Intoxikationen hervorgerufen werden. Bei Kindern bis 5 Jahre ist dies ab ca. 0,5 mg, bei älteren Kindern ab ca. 1,5 mg und bei nicht Opiat-toleranten Erwachsenen ab ca. 10 mg Levomethadon möglich.

Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und Symptome einer übermäßigen Levomethadon-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

Des Weiteren sind Überdosierungen durch Atemdepression (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 Hypotonie charakterisiert. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen. Es wurden Hypoglykämien berichtet.

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 Dosierung einzelner Opiatant-Agonisten unterscheidet sich voneinander (Produktinformation beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Levomethadon lang dauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (bis zu 75 Stunden), während die Opiat-Antagonisten viel kürzer wirken (1 bis 3 Stunden). Nach Abklingen der antagonistischen Wirkungen können daher Nachinjektionen erforderlich sein. Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und Volumenersatz können notwendig werden.

Bei oraler Levomethadon-Vergiftung 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.

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.

Levomethadon ist ein vollsynthetisches Opioid-Analgetikum, 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 chronische orale Levomethadon-Anwendung, abhängig von Dosis und Substitutionsdauer, eine Toleranz hervorrufen, die zum Blockieren der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung („high“) parenteral angewendeter Opiate 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 kann Levomethadon eine lang anhaltende Atemdepression induzieren, die nach 4 Stunden am ausgeprägtesten ist und bis zu 75 Stunden andauern kann. Neben weiteren klassischen Opioideffekten wie Sedierung, Euphorie und Miosis gehören Bradykardie, Hypotonie, 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-Razemats enthaltenen (S)-Enantiomers möglicherweise erhöht sein kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Bioverfügbarkeit

In einer Studie an 33 Probanden zur relativen Bioverfügbarkeit konnte basierend auf der parametrischen statischen Auswertung (für $AUC_{0-72\text{ h}}$, $AUC_{0-\infty\text{ h}}$ und C_{max}) Bioäquivalenz zwischen Tabletten (5 mg) und einer Lösung zum Einnehmen (5 mg, entsprechend 1 ml Lösung) bestätigt werden. Die Ergebnisse sind auf die 20 mg Tabletten übertragbar.

Verteilung

Das pharmakokinetische Gleichgewicht (Steady State) zwischen Aufnahme, Verteilung und Elimination ist bei einer Dauertherapie etwa innerhalb 1 Woche erreicht. Der Wirkstoff zeigt ein relativ großes Verteilungsvolumen von 3 bis 4 l/kg. Das bedeutet, dass sich der stark lipophile Wirkstoff 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-/Nabelschnurblutkonzentrationen 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 währer 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 liegen bei der Maus bei 13,6 bis 28,7 mg/kg und bei der Ratte bei 8,7 mg/kg.

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

Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten haben gezeigt, dass Alkohol die Methadon-Hepatotoxizität direkt potenzieren kann.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität von Methadon ergaben widersprüchliche Befunde mit Hinweisen auf ein schwach 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.

Reproduktionstoxizität

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 Körpergewicht Methadon zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalvesikel und Testes. Die Nachkommen methadonbehandelter Männchen (bis zu 38 mg/kg 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. 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

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Lactose-Monohydrat
Sucrose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate
Tablettenbehältnis: Nach Anbruch: 6 Monate

Lösungen aus aufgelösten Tabletten sind bis zu 3 Stunden stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake Blisterpackungen (PVC/PVdC//Al).
Die Packungen enthalten 7, 10, 12, 14, 20, 24, 28, 30, 33, 49, 50, 55, 56, 60, 75, 98 oder 100 Tabletten.

Opak-weiße HDPE-Tablettenbehältnisse mit kindergesichertem Verschluss.

Levo-Methasan 2,5 mg Tabletten / Levo-Methasan 5 mg Tabletten :
Die Tablettenbehältnisse enthalten 50, 100 oder 500 Tabletten.

Levo-Methasan 10 mg Tabletten :

Die Tablettenbehältnisse enthalten 50 oder 500 Tabletten.

Levo-Methasan 20 mg Tabletten / 30 mg Tabletten :

Die Tablettenbehältnisse enthalten 100 oder 250 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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. ZULASSUNGSNUMMERN

2203045.00.00
2203046.00.00
2203047.00.00
2203048.00.00
2203049.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel