

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Poladdict 40 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Levomethadon als 40 mg Levomethadonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis fast weiß, runde, nicht-überzogene Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „40“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Levomethadon wird angewendet zur oralen Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychologischer Maßnahmen bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levomethadon darf nur bei opiat-/opioidabhängigen Patienten angewendet werden, die durch zur Substitution ermächtigte Ärzte überwacht werden. Die üblichen Dosierungen, die in der Substitutionstherapie angewendet werden, 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 1. Tag morgens 15-20 mg Levomethadonhydrochlorid eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des 1. Tages die zusätzlich erforderliche Menge von 10-25 mg Levomethadonhydrochlorid eingenommen. Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid nicht überschreiten.

Innerhalb von 1-6 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 (z. B. Auftreten von Entzugssymptomen) kann der behandelnde Arzt die Dosis täglich schrittweise um jeweils 5-10 mg Levomethadonhydrochlorid erhöhen.

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

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

Die Beendigung der Substitutionstherapie muss langsam ausschleichend in kleinstmöglichen Schritten über mehrere Wochen bis Monate erfolgen und orientiert sich außerdem am subjektiven Empfinden des Patienten. Falls erforderlich, kann zum Ausschleichen der Therapie auf andere Levomethadon-haltige Arzneimittel zur Substitution 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 kurzfristigen Gabe (z. B. zur Substitution bei Drogenabhängigen während einer notwendigen stationären Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

## *Hinweise*

Durch Wechselwirkungen und/oder Enzyminduktion durch andere Mittel (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 entsprechend anzupassen.

Levomethadon ist etwa **doppelt so wirksam** wie das Methadon-Razemat.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich der Metabolismus von Levomethadon infolge der Verabreichung von Methadon-Razemat verstärkt, sodass sich das Verhältnis, insbesondere bei einem Wechsel zwischen razemischer Mischung und Levomethadon, verändern kann. Als Konsequenz muss in diesen Fällen das Dosierungsschema sorgfältig individualisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Es wird empfohlen, bei älteren Patienten die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion oder in schlechtem Allgemeinzustand*

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder schweren chronischen Lebererkrankungen oder in schlechtem Allgemeinzustand 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 zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor.

## **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit ausreichend Wasser eingenommen werden (mindestens ½ Glas).

Die Tabletten sind erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Packung zu entnehmen. 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.

## **Take-home-Verordnung**

Nach Prüfung der entsprechenden Voraussetzungen kann der behandelnde Arzt das Substitutionsmittel zur eigenverantwortlichen Einnahme verordnen.

Im Falle einer Take-home-Verordnung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung soweit wie möglich ausgeschlossen werden und dass der Patient das ihm verordnete Substitutionsmittel bestimmungsgemäß anwendet.

## 4.3 Gegenanzeigen

L-Poladdict darf in den folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 2 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 opioid-naiven Patienten zu schweren Intoxikationen bis hin zu tödlichem Ausgang führen können.

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.

Strenge Indikationsstellung und besondere ärztliche Überwachung sind erforderlich bei

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden bzw. 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
- Hypothyreose
- mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung des Atmungszentrums und der Atemfunktion
- Bradykardie
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III.

### Lunge und Atmung

Levomethadon 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 Dosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege erhöht wird, was zu Apnoe führen kann.

Bei Patienten mit atopischer Prädisposition können eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, Hautausschläge und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

### Hirndruck

Die atemdepressorische Wirkung von Opioiden und ihre Eigenschaft, den Liquordruck zu erhöhen, kann bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck klinisch relevant verstärkt werden. Angesichts des Wirkprofils von Levomethadon als  $\mu$ -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.

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

## **Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel**

Die gleichzeitige Anwendung von L-Poladdict und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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 L-Poladdict 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).

## **Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Alkohol**

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

## **Beikonsum**

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

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

## **Weitere Hinweise**

Es wird empfohlen, bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nierenerkrankungen, schweren chronischen Lebererkrankungen oder in reduziertem Allgemeinzustand die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Anwendung eines Opiatantagonisten kann ein Entzugssyndrom auslösen.

Die Einnahme von Levomethadon durch nicht mit Opiaten vorbehandelte Personen ist lebensgefährlich und kann zum Tod durch Atemstillstand führen.

Levomethadon ist nur zum Einnehmen bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Levomethadon kann zu schweren Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Ausgang, beispielsweise Sepsis, Venenentzündungen oder Lungenembolien, führen.

## **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.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen:  
Die Behandlung mit Levomethadon kann, wie bei anderen  $\mu$ -Agonisten auch, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Deshalb sollten Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter der Behandlung engmaschig überwacht werden, bis eine genaue Diagnose feststeht.

- Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhythmusstörungen:  
Unter Behandlung mit  $\mu$ -Opiatrezeptoragonisten muss mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und folglich mit dem Auftreten einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) gerechnet werden.

Grundsätzlich 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 2 Behandlungswochen ist ein EKG durchzuführen, um die Wirkung des Substitutionsmittels auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. Ebenso ist es ratsam, vor einer Dosiserhöhung ein EKG durchzuführen sowie mindestens 1-mal pro Jahr eine EKG-Kontrolle. Im Fall von ungeklärten Synkopen sollte an die Möglichkeit einer kardialen Ursache gedacht werden. Bei jeder Änderung der Begleitmedikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall-beeinflussender Interaktion berücksichtigt werden.

## **Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

Levomethadon ist ein Opioid und besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial und kann bei längerer und wiederholter Anwendung Sucht erzeugen. Wie bei anderen Opioiden können sich bei wiederholter Anwendung von Levomethadon Toleranz, physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Bei abruptem Absetzen sind schwere, z. T. lebensbedrohliche, Entzugssymptome zu erwarten.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von L-Poladdict 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 Folgerezepten). 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.

## **Kinder und Jugendliche**

Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht verfügbar.

Daher wird die Anwendung von Levomethadon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

## **Dopingkontrollen**

Die Anwendung des Arzneimittels L-Poladdict kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von L-Poladdict zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

## **L-Poladdict enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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.

**Folgende Kombinationen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):**

- Die Anwendung von MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioid-Anwendung (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 methadonsubstituierten Patienten zu Entzugerscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.3). Buprenorphin darf frühestens 20 Stunden nach Absetzen von Levomethadon zur Substitution angewendet werden.

**Bei gleichzeitiger Anwendung von Levomethadon und anderen Arzneimitteln bzw. Substanzen müssen folgende Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden:**

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

- stark wirkenden Analgetika (einschließlich anderer Opiate)
- Alkohol (siehe Abschnitt 4.4)
- Phenothiazinderivaten
- Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.4 und unten)
- Barbituraten und anderen Schlafmitteln/Narkosemitteln
- trizyklischen Antidepressiva.

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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, z. B. durch

- Cimetidin
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol)
- Makrolidantibiotika
- Antiarrhythmika
- Kontrazeptiva
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, z. B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin)
- Ciprofloxacin.

Cannabidiol

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

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, z. B. durch

- Carbamazepin
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Rifampicin
- Johanniskraut
- Spironolacton

- Fusidinsäure
- Flunitrazepam
- Efavirenz
- Nevirapin
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir
- Metamizol (siehe unten).

Möglicherweise können dadurch Entzugsserscheinungen ausgelöst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Methadon mit Metamizol, einem Induktor von metabolisierenden Enzymen wie CYP2B6 und CYP3A4, kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen von Methadon führen und möglicherweise die klinische Wirksamkeit verringern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Metamizol und Levomethadon gleichzeitig verabreicht werden. Das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten gegebenenfalls überwacht werden.

Eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich der klinischen Symptome einer Überdosierung, Unterdosierung bzw. Entzugssymptomen und eine entsprechende Dosisanpassung wird empfohlen, wenn

- Levomethadon zusammen mit Arzneimitteln oder Wirkstoffen angewendet wird, die durch Leberenzyme metabolisiert werden
- Levomethadon zusammen mit Arzneimitteln oder Wirkstoffen angewendet wird, die die Proteinbindung beeinflussen (Levomethadon wird überwiegend an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden, siehe Abschnitt 5.2)
- Arzneimittel oder Wirkstoffe, die die oben erwähnten Wirkungen hervorrufen, abgesetzt werden.

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.

#### 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 (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.

## 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. Eine chronische Einnahme während der Schwangerschaft kann zu Gewöhnung und Abhängigkeit des Fötus sowie zu Entzugsserscheinungen, Atemdepression und niedrigem Körpergewicht beim Neugeborenen führen.

Es liegen keine Daten aus prospektiven Studien bezüglich einer Anwendung von Levomethadon bei schwangeren Frauen vor. Epidemiologische Studien zum Risiko für Fehlbildungen bei Kindern, die *in utero* Methadon ausgesetzt waren, sind widersprüchlich und berücksichtigen nicht die verschiedenen Verzerrungseffekte. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Methadon bei Schwangeren und einem Risiko für angeborene Fehlbildungen wurde noch nicht bewiesen. Tierexperimentelle Studien haben bei Anwendung von Methadon Hinweise auf eine 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 möglichen Enzyminduktion während der Schwangerschaft (basierend auf klinischen Daten zur Pharmakokinetik von Methadon) kann, falls Entzugssymptome beobachtet werden, bei einigen Schwangeren 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.

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 chronische Behandlung mit Levomethadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim Fötus sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Innerhalb von 1-2 Wochen nach der Geburt kann eine Dosisanpassung (insbesondere eine Dosisreduktion) notwendig sein.

Kinder methadonsubstituierter Mütter hatten ein vergleichsweise geringeres Geburtsgewicht und einen geringeren Kopfumfang als nicht-drogenexponierte Kinder. Weiterhin wurden bei Kindern, die pränatal mit Methadon exponiert waren, eine erhöhte Inzidenz von Otitis media sowie neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistigen und motorischen Entwicklungsverzögerungen und Augenanomalien beobachtet. Ein Zusammenhang mit erhöhter Häufigkeit von SIDS (sudden infant death syndrome; plötzlicher Säuglingstod) wird angenommen.

## **Stillzeit**

Levomethadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei Säuglingen, die über die Muttermilch Methadon (racemisches Gemisch aus Levomethadon und Dextromethadon) ausgesetzt waren, wurde von Nebenwirkungen, einschließlich Atemdepression und getübtem Bewusstseinszustand, die tödlich verlaufen können, berichtet. Es wurden hierzu beitragende Faktoren festgestellt, einschließlich einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das zentrale Nervensystem dämpfen, genetischer Faktoren und Überdosierung.

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 Fertilität 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. Die Spermienzahl Methadon-behandelter Männer war doppelt so hoch wie die der Kontrollen, dies spiegelt jedoch den Mangel an Verdünnung mit Samenflüssigkeit wider.

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

Auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung kann Levomethadon 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        | ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )                                      |
| Gelegentlich  | ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )                                   |
| Selten        | ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )                                |
| Sehr selten   | ( $< 1/10.000$ )                                                   |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Häufig treten zu Beginn der Substitutionsbehandlung Opiat-Entzugssymptome auf, z. B. Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Darmkrämpfe, Depression, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, wechselweise Frösteln und Hitzewallungen, Gähnen, Gänsehaut, Gewichtsverlust, Tachykardie, laufende Nase, Niesen, Mydriasis, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, allgemeine körperliche Schmerzen, plötzliche Asthenie, starkes Schwitzen, verstärkter Tränenfluss, Nausea, Unruhe, Unterleibskrämpfe und Tremor.

### Weitere mögliche Nebenwirkungen:

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Gelegentlich bis häufig:* Anorexie

*Nicht bekannt:* Hypoglykämie

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Gelegentlich bis häufig:* Euphorie und Dysphorie

*Nicht bekannt:* Abhängigkeit

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Gelegentlich bis häufig:* Benommenheit, Sedierung, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, Insomnie, Unruhe

#### Augenerkrankungen

*Gelegentlich bis häufig:* Sehstörungen

#### Herzerkrankungen

*Gelegentlich bis häufig:* Palpitationen, Bradykardie

*Selten bis sehr selten:* kardiale Arrhythmien (Synkopen), Herzstillstand

#### Gefäßerkrankungen

*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

*Nicht bekannt:* Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

#### 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:* Urtikaria und andere Arten des Hautausschlags, 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, „Reproduktionstoxizität“)

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Gelegentlich bis häufig:* vermehrtes Schwitzen, Mattigkeit, plötzliche Asthenie, 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Insbesondere bei vorher nicht mit Opioiden behandelten 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 vorher nicht mit Opioiden behandelten Erwachsenen ab ca. 10 mg Levomethadon möglich.

Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Anzeichen 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. Es wurden Hypoglykämien berichtet. Massive Überdosen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod verursachen.

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen einzuleiten (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 Wirkung von Opiatantagonisten viel kürzer ist (1-3 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. Besonders wichtig ist ein Schutz der Atemwege durch Intubation, sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Auslösen von Erbrechen möglich). Bei der Behandlung von Intoxikationen dürfen Alkohol, Barbiturate, Bemegrid, Phenothiazine und Scopolamin nicht zur Anwendung kommen.

Levomethadon ist nicht dialysierbar.

Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Methadon wurde beobachtet.

## 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 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 von 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 Opiate führt.

Die Wirkung in der Substitution setzt 1-2 Stunden nach oraler Gabe ein und hält bei Einmalgabe 6-8 Stunden an. Bei wiederholter Gabe steigt die Wirkdauer durch Erreichen des pharmakokinetischen Gleichgewichts auf 22-48 Stunden an, sodass eine 1-mal 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 Opioidwirkungen wie Sedierung, Euphorie und Miosis gehören Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion und Antidiurese zu den pharmakologischen Wirkungen von Levomethadon. Nach längerer Einnahme bewirkt Levomethadon auch eine Abhängigkeit, die mit der von Heroin und Morphin vergleichbar ist.

#### QT-Verlängerung

Klinische Studien mit 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 einer Lösung beträgt im Mittel etwa 82 %.

#### Bioverfügbarkeit

In einer Studie mit 34 Probanden zur relativen Bioverfügbarkeit konnte die Bioäquivalenz zwischen Tabletten (5 mg) und 1 ml einer Lösung zum Einnehmen (mit 5 mg/ml Levomethadonhydrochlorid) hinsichtlich der Rate ( $C_{max}$ ) und des Ausmaßes der Resorption ( $AUC_{0-72\text{ h}}$ ) bestätigt werden. Die Ergebnisse sind auf die 2,5 mg-, 20 mg-, 30 mg- und 40 mg-Tabletten übertragbar.

#### Verteilung

Bei einer Langzeitbehandlung wird das pharmakokinetische Gleichgewicht (Steady State) zwischen Resorption, Verteilung und Elimination innerhalb von 4-5 Tagen erreicht. Der Wirkstoff zeigt ein relativ großes Verteilungsvolumen von 3-4 l/kg. 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-/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 % unverändert ausgeschieden werden. Biliär werden 10-45 % der wiedergefundenen Gesamtmenge ausgeschieden.

Die terminale Plasmahalbwertszeit unterliegt starken individuellen Schwankungen (14-55 Stunden). Sie ist verlängert bei länger wählender Einnahme, in höherem Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

Levomethadon ist nicht dialysierbar. Bei Anurie besteht jedoch 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 LD<sub>50</sub>-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 Gabe waren das Atemsystem (Atemdepression) und die Leber (erhöhte Alanin-Aminotransferase-Aktivität, hepatozelluläre Hypertrophie, eosinophile zytoplasmatische Veränderungen).

### **Mutagenes und tumorigenes 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.

### **Reproduktionstoxizität**

Levomethadon wurde 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 einem Gewichtsverlust von Prostata, Seminalvesikel und Testes. Die Nachkommen methadonbehandelter Männchen (bis zu 38 mg/kg/Tag) zeigten eine erhöhte neonatale Sterblichkeit (bis zu 74 %).

Nachkommen methadonabhängiger Rattenweibchen wiesen ein verzögertes postnatales Hirnwachstum, geringeres Körpergewicht sowie eine erhöhte neonatale Sterblichkeit auf. Orale Methadon-Gaben bei Ratten vom 14.-19. Trächtigkeitstag führten zu einem signifikanten Abfall der Testosteron-Blutspiegel bei den männlichen Nachkommen (Antagonisierung mittels Naloxon möglich).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Mikrokristalline Cellulose
- Stärkehydrolysat (7,8-9,2 %)
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

## 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

Kindergesicherte PVC/PE/PVDC//Aluminium-Durchdrückpackungen oder Blisterpackungen mit Abziehfolie.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 und 100 Tabletten.

Einzeldosis-Blisterpackungen: 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 und 100x1 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

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7007265.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05. Januar 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel