

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Polamidon® Lösung zur Substitution
 5 mg/ml, Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Levomethadonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben) als Konservierungsmittel (siehe Abschnitt 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Aussehen:
 Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Anwendung im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes in der Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, welches die medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht. Die Substitutionsbehandlung mit Levomethadonhydrochlorid sollte von einem in der Behandlung Opiat-/Opioidabhängiger erfahrenen Arzt vorzugsweise in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit spezialisiert haben.
- Überbrückungssubstitution, z. B. bei Krankenhausaufenthalt, wie in der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung und den Leitlinien der Bundesärztekammer vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verordnung soll von Ärzten erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung Drogenabhängiger besitzen und die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

Die Dosierung erfolgt **ausschließlich** durch den Arzt oder den von ihm Beauftragten. Es erfolgt keine Abmessung der Einnahmehöhe durch den Patienten. Die jeweilige Dosis wird dem Patienten nur zum unmittelbaren Gebrauch überlassen und nach ärztlicher Anordnung angewendet.

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 verabreicht. 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 Levomethadonhydrochlorid (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 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 anzupassen.

Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das in anderen Ländern erhältliche 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.

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

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Eine Verwendung von L-Polamidon Lösung zur Substitution wird daher bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

L-Polamidon Lösung zur Substitution darf nur oral und 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 den Luer-Kegeleinsatz mittels einer graduierten 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.

Aus der 500-ml-Flasche kann die Entnahme in der Vergabestelle z. B. über eine handelsübliche, kalibrierte Dispensierhilfe erfolgen. Die 500-ml-Flasche ist auch geeignet zur Befüllung der in Schwerpunktpraxen und Ambulanzen eingesetzten Dosierautomaten.

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.

Hinweis für Apotheken:

Eine eventuell verordnete viskositäts erhöhende Zubereitung kann wie folgt ausgeführt werden:

L-Polamidon Lösung zur Substitution wird im Verhältnis 1 : 1 mit einer Trägerlösung vermischt, dafür sind folgende Standardrezepturen geeignet:

1. Viskose Grundlösung (Stammzubereitung S. 20.) nach dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF)
2. Saccharosefreie Trägerlösung analog zu NRF 2.4
3. Zuckersirup nach DAB

Im Falle der Take-home-Verordnung wird L-Polamidon Lösung zur Substitution portionsweise, entsprechend der Tagesdosis, kindergesichert abgefüllt und gekennzeichnet. Diese Tagesportionen werden dem Patienten aus der Apotheke mitgegeben. Die Einnahme erfolgt oral entsprechend der ärztlichen Anweisung.

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 ist die Drogenabstinenz. Die Dauer der Anwendung kann von einer kurzfristigen Gabe (z. B. zur Substitution Drogenabhängiger

während einer notwendigen stationären Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

4.3 Gegenanzeigen

L-Polamidon Lösung zur Substitution darf nicht angewendet werden bei

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

Während der Behandlung mit L-Polamidon Lösung zur Substitution dürfen keine Narkotika-Antagonisten oder andere Agonisten/Antagonisten (z. B. Pentazocin und Buprenorphin) angewendet werden, außer zur Behandlung einer Überdosierung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Levomethadon darf nur bei opiat-/opioid-abhängigen Patienten durch zur Substitution ermächtigte Ärzte angewendet werden, da die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen bei Patienten ohne Opiatoleranz 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 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,
- Hypothyreoidismus,
- moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- Bradykardie,
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I und III.

Lunge und Atmung

Wie andere Opiode auch sollte L-Polamidon Lösung zur Substitution 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 Wider-

stand der Atemwege bis hin zum Eintritt einer Apnoe erhöht wird.

Bei für solche atopischen Phänomene prädisponierten Patienten kann eine Exazerbation des bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und 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 Verwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen, und es sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich gehalten wird.

Weitere Hinweise:

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

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

Die Einnahme von L-Polamidon Lösung zur Substitution durch nicht opiattolerante Personen ist lebensgefährlich und kann zum Tode durch Atemstillstand führen. Deshalb ist eine sichere Aufbewahrung des Arzneimittels insbesondere außerhalb der Reichweite von Kindern erforderlich.

L-Polamidon Lösung zur Substitution ist ausschließlich zur oralen Einnahme bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von L-Polamidon Lösung zur Substitution kann zu schweren Nebenwirkungen, auch mit tödlichem Ausgang, zum Beispiel Sepsis, Venenentzündungen oder Lungenembolien, führen.

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.

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, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und

persistierendes, stark gefährdendes Verhalten zeigen.

- akuten abdominalen Krankheitszuständen:

Die Behandlung mit L-Polamidon Lösung zur Substitution 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:
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-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-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.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von L-Polamidon Lösung zur Substitution bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird wegen mangelnder klinischer Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht empfohlen.

Dopingkontrollen

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

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 folgendem Abschnitt beschriebenen Wechselwirkungen eine Dosisanpassung von Levomethadon und/oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erforderlich.

Folgende Kombinationen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- Bei Anwendung mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioidapplikation (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 methadon-substituierten Patienten zu Entzugsserscheinungen führen. Buprenorphin darf frühestens 20 Stunden nach Absetzen von L-Polamidon Lösung zur Substitution angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Levomethadon und anderen Arzneimitteln bzw. Substanzen müssen folgende Wechselwirkungen in Betracht gezogen 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 bzw. Narkosemitteln sowie
- trizyklischen Antidepressiva.

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 bzw. die Wirkdauer verlängert werden, wie z. B. durch

- Cimetidin,
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketokonazol, Voriconazol, Fluconazol),
- Makrolidantibiotika,
- Antiarrhythmika,
- Kontrazeptiva,
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, 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 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.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levomethadon passiert die Plazentaschranke. In der Schwangerschaft darf Levomethadon zur Substitution nur bei strenger Indikationsstellung und ärztlicher Überwachung angewendet werden. Eine chronische Einnahme während der Schwangerschaft kann zur Gewöhnung und Abhängigkeit auch des Kindes sowie nach der Geburt zu Entzugsserscheinungen beim Neugeborenen führen.

In Einzelfällen kann aber die Anwendung bei schwangeren und stillenden Opiatabhängigen indiziert sein, um größeren Schaden von der Mutter und dem Kind abzuwenden.

Bei Opiatabhängigkeit der Mutter ist das Kind eng zu überwachen, ob es in eine Entzugssituation kommt, z.B. nach Abstillen oder Entzug der Mutter.

In der Schwangerschaft soll möglichst eine Höchstdosis von 10 mg Levomethadon pro Tag nicht überschritten werden, wobei auf eine individuell ausreichende Substitution zu achten ist. Es kann sinnvoll sein, die Tagesdosis zu teilen, um mit Rücksicht auf das Ungeborene hohe Plasmaspitzenkonzentrationen zu vermeiden. Eine Dosisreduktion bzw. ein Entzug während der Schwangerschaft ist immer unter sorgfältiger Beobachtung der Schwangeren und unter Abwägung aller Risiken durchzuführen. Der Entzug des Neugeborenen muss auf einer geeigneten Kinder-Intensivstation

erfolgen, da die Behandlung mit L-Polamidon Lösung zur Substitution zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim ungeborenen Kind sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugsserscheinungen beim Neugeborenen führen kann.

Stillzeit

Levomethadon tritt in die Muttermilch über. Bei Substitution mit Levomethadon ist im Allgemeinen vom Stillen abzuraten, da die Effekte auf den Säugling nicht ausreichend untersucht sind. Bei niedrigen Dosierungen bis 30 mg pro Tag kann unter Umständen (bei ärztlicher Kontrolle der Mutter und des Säuglings) gestillt werden, da die Spiegel in der Muttermilch gering sind. Bei der Trinkmenge eines unter 3 Monate alten Säuglings liegt die aufgenommene Wirkstoffmenge unterhalb einer pharmakologisch wirksamen Dosis. Innerhalb der ersten 3 Monate nach der Geburt sollte Levomethadon bei stillenden Frauen abdosiert werden, um Effekte auf den Säugling mit zunehmender Trinkmenge auszuschließen.

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

L-Polamidon Lösung zur Substitution 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, 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.

Herzkrankungen
Gelegentlich bis häufig:
 Herzklopfen, Bradykardie.
Selten bis sehr selten:
 Herzrhythmusstörungen (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.

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).

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

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
 Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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

Besonders bei nicht opiatoleranten Personen (v. a. Kinder) können bereits bedrohliche Intoxikationen durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen hervorgerufen werden. Bei Kindern bis 5 Jahren ist dies ab ca. 0,5 mg, bei älteren Kindern ab ca. 1,5 mg und bei nicht opiatoleranten Erwachsenen ab ca. 10 mg Levomethadon 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 (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 (Herstellerinformationen 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.

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 chronische orale Levomethadon-Applikation – abhängig von Dosis und Substitutionsdauer – eine Toleranz hervorrufen, die zum Blockieren der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung („high“) peripheraler applizierter 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 induziert Levomethadon eine lang anhaltende Atemdepression, 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 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.

Die Substanz zeigt ein relativ großes Verteilungsvolumen von 3 bis 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 verabreichten 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 längerer während der 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

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.

Zur akuten Toxizität beim Menschen siehe Abschnitt 4.9.

Die wichtigsten Zielorgane bei Labortieren nach subchronischer und chronischer Verabreichung waren das Atemsystem (Atemdepression) und die Leber (erhöhte SGTP-Aktivität, 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 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. Die Beeinträchtigung der Sexualfunktion bei männlichen Patienten unter D,L-Methadon ist eine bekannte Nebenwirkung der Substanz. So war bei 29 Männern unter Substitutionstherapie mit Methadon die Sexualfunktion deutlich beeinträchtigt. Bei ihnen waren das Ejakulatvolumen sowie die Seminalvesikel- und Prostatasekretion um über 50 % reduziert verglichen mit 16 Heroinabhängigen und 43 Kontrollpersonen.

Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg/kg/Tag Methadon zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalvesikel und Testes. Die Nachkommen methadonbehandelter Männchen (bis zu 38 mg/kg/Tag) zeigten eine erhöhte neonatale Sterblichkeit bis zu 74 %.

Eine Anzahl von Studien am Menschen hat gezeigt, dass der Gebrauch von Methadon während der Schwangerschaft nicht zu einem deutlichen Anstieg kongenitaler Anomalien führt und keinen Einfluss auf die Entbindung hat. Kinder methadonsubstituierter Mütter hatten ein vergleichsweise geringeres Geburtsgewicht und einen geringeren Kopfumfang als nicht drogenexponierte Kinder. Entzugssymptome traten bei 56 von 92 Neugeborenen methadonsubstituierter Mütter auf. Weiterhin wurden eine erhöhte Inzidenz von Otitis media beobachtet, sowie neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistige und motorische Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien. Ein Zusammenhang mit erhöhtem SIDS (sudden infant death syndrome) wird angenommen.

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

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben) als Konservierungsmittel, Betainhydrochlorid, Glycerol 85 %, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche ist die Lösung 12 Wochen haltbar.

Die gebrauchsfertige Take-home-Zubereitung ist 4 Wochen haltbar. Die Take-home-Zubereitung ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Die Lösung zum Einnehmen ist erhältlich in Packungen zu 100 ml, 3 × 100 ml und zu 500 ml (Praxisbedarf).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
 Postfach 80 08 60
 65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
 Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
 E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

45583.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 05.01.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.08.2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt