

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 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

1 Tablette enthält 2,5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 2,237 mg Levomethadon-Base.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 56,7 mg Lactose-Monohydrat und 6,075 mg komprimierbaren Zucker.

#### Levo-Methasan 5 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 4,474 mg Levomethadon-Base.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 113,4 mg Lactose-Monohydrat und 12,15 mg komprimierbaren Zucker.

#### Levo-Methasan 10 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 10 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 8,947 mg Levomethadon-Base.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 113,4 mg Lactose-Monohydrat und 12,15 mg komprimierbaren Zucker.

#### Levo-Methasan 20 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 20 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 17,894 mg Levomethadon-Base.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 226,8 mg Lactose-Monohydrat und 24,3 mg komprimierbaren Zucker.

#### Levo-Methasan 30 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 30 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 26,841 mg Levomethadon-Base.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 340,2 mg Lactose-Monohydrat und 36,45 mg komprimierbaren Zucker.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

2,5 mg

Weiß bis cremefarbene 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 Stärke von  $2,8 \pm 0,5$  mm. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

#### 5 mg

Weiß bis cremefarbene 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 Stärke von  $3,9 \pm 0,5$  mm. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

#### 10 mg

Weiß bis cremefarbene 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 Stärke von  $3,6 \pm 0,5$  mm. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

#### 20 mg

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, einseitig konvex mit der Prägung „L20“ auf einer Seite und Kreuzbruchrille auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von  $12,1 \pm 0,2$  mm und einer Stärke von  $4,8 \pm 0,6$  mm. Die Tablette kann in gleiche Hälften und Viertel geteilt werden.

#### 30 mg

Weiß bis cremefarbene 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 Stärke von  $6,2 \pm 0,8$  mm. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur oralen Erhaltungstherapie bei nachgewiesener Opioidabhängigkeit (Substitutionsbehandlung) bei Erwachsenen im Rahmen einer entsprechenden medizinischen Überwachung und umfassenden psychosozialen Betreuung und laut den entsprechenden nationalen Vorschriften.

Der Suchtgift-Verordnung in der jeweils gültigen Fassung sowie der Weiterbildungsverordnung orale Substitution ist (auch bei der Indikationsstellung) entsprechend Folge zu leisten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### ***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 niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

#### Therapiebeginn

Im Allgemeinen beträgt die anfängliche Tagesdosis 10-15 mg Levomethadonhydrochlorid. Die Anfangsdosis soll morgens eingenommen werden.

Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung kann zur Vermeidung von Entzugssymptomen am Abend des ersten Tages die Einnahme einer zusätzlichen Dosis von 10 bis 25 mg Levomethadonhydrochlorid erforderlich sein. Dies hat nur unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle zu erfolgen, gegebenenfalls unter stationärer Überwachung.

Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) soll die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid nicht überschreiten. Es ist zu beachten, dass es innerhalb weniger Tage nach Absetzen/Dosisverringern regelmäßig angewendeter Opioide zum Verlust der Opiat-Toleranz kommen kann.

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.

Treten Entzugssymptome auf, ist die Dosis schrittweise um jeweils maximal 2,5-5 mg Levomethadonhydrochlorid zu erhöhen.

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

### Erhaltungstherapie

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

Die Erhaltungsdosis beträgt für die Mehrheit der Patienten 30-60 mg Levomethadonhydrochlorid pro Tag und kann in Einzelfällen sogar höher liegen.

Eine höhere Dosis von mehr als 50-60 mg Levomethadonhydrochlorid darf nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsum (z.B. andere Narkotika) gegeben werden. Die Bestimmung der Levomethadon-Plasmaspiegel wird empfohlen.

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

### Anzeichen einer übermäßigen Levomethadon-Wirkung

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

### Unterdosierung

Falls die verordnete Levomethadon-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (verstopfte Nase, abdominale Symptome, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollen sich des möglichen Erfordernisses bewusst sein, die Dosis anzupassen, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

### Hinweise

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

### Umstellung der Behandlung auf andere Arzneimittel zur Substitution

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

Bei einer Umstellung von Methadon auf Levomethadon ist das Dosisverhältnis 2:1 (Methadon : Levomethadon) zu beachten, d.h. 20 mg Methadonhydrochlorid entsprechen 10 mg Levomethadonhydrochlorid.

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

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 bzw. Umstellung auf Levomethadon zu berücksichtigen.

Eine Umstellung von Buprenorphin auf Levomethadonhydrochlorid ist normalerweise unproblematisch. Mit der Einnahme von Levomethadon kann 24 Stunden nach der Einnahme von Buprenorphin begonnen werden. Die anfängliche Levomethadon-Dosis soll jedoch am Morgen eingenommen werden. Soll die Behandlung mit Levomethadon unterbrochen und mit sublingualem Buprenorphin (vor allem in Kombination mit Naloxon) fortgesetzt werden, ist die Levomethadon-Dosis anfangs auf bis 15-25 mg/Tag zu reduzieren. Bei einer höheren Levomethadondosis besteht die Gefahr eines forcierten Entzugs aufgrund der stärkeren Bindung von Buprenorphin am  $\mu$ -Rezeptor und dessen partiellem Agonismus. Um Entzugserscheinungen zu vermeiden, ist mit der Anwendung von Buprenorphin frühestens nach 24 Stunden aber nicht vor objektiven Anzeichen eines Entzugs zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

### ***Dauer der Behandlung***

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

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

### ***Dosisänderung***

Bei einer Dosisänderung ist vom behandelnden Arzt, soweit dies möglich und tunlich ist, mit dem einstellenden Arzt bzw. dem Arzt, der bisher die Substitutionsbehandlung durchgeführt hat, Rücksprache zu halten.

### **Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung**

Ein Absetzen der Behandlung muss langsam ausschleichend in möglichst kleinen Schritten (entsprechend 2,5-5 mg Levomethadonhydrochlorid) über mehrere Wochen bis Monate erfolgen und orientiert sich am subjektiven Empfinden des Patienten, wobei insbesondere auf einen möglichen Beikonsum zu achten ist (Harnkontrollen unter Aufsicht).

Falls erforderlich, kann zum Ausschleichen der Therapie auch auf eine Levomethadonlösung zur Substitution umgestellt werden.

Rasches Absetzen von Levomethadon führt zu Entzugserscheinungen und die Opiat-Toleranz nimmt innerhalb kürzester Zeit ab.

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### **Ältere Patienten über 65 Jahre**

Ältere Patienten und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand können empfindlicher auf Opioide reagieren. Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Patienten mit Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion**

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen kann gegebenenfalls eine Dosisreduktion notwendig sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Levomethadon hat eine lange Plasmahalbwertszeit, die insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Akkumulation führen kann.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung geboten, da bei diesen Patienten Levomethadon langsamer metabolisiert wird. Levomethadon soll in einer

niedrigeren als der normalen empfohlenen Dosis gegeben und das Ansprechen des Patienten als Richtlinie für die weitere erforderliche Dosierung benutzt werden.

#### Schwangere Patientinnen

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) einzunehmen oder können in Wasser, Orangen- oder Apfelsaft gelöst werden. Die Lösungen sind zur sofortigen Einnahme bestimmt.

Eine tägliche, kontrollierte Einnahme unter Sicht (z.B. in der Apotheke) gemäß Suchtgiftverordnung muss gewährleistet sein. Ausnahmen von dieser Vorgabe sind nur gemäß jeweils letztgültiger Fassung der Suchtgiftverordnung möglich.

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die orale Anwendung die einzig zulässige und sichere Anwendungsart für dieses Arzneimittel ist. Er muss mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauches informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Anordnung der Mitgabe muss der Arzt sicherstellen, dass

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

Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Anordnung der Mitgabe sofort einzustellen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schweres Bronchialasthma oder andere obstruktive Atemwegserkrankungen
- während eines akuten Asthmaanfalls
- mäßige bis schwere Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion (Atemdepression), insbesondere, wenn einhergehend mit Zyanose und starker Bronchialsekretion
- Patienten mit QT-Verlängerung, einschließlich angeborenem langem QT-Syndrom
- paralytischer Ileus und akute abdominale Erkrankungen
- gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Opioid-Antagonisten oder Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Naloxon und Buprenorphin) dürfen, außer zur Behandlung einer Überdosierung, während einer Substitutionsbehandlung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweis:

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

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

Individuelle Evaluierung und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sind bei Patienten in Betracht zu ziehen, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention persistierendes, stark gefährdendes Verhalten zusammen mit unkontrolliertem Drogenkonsum zeigen.

##### Abhängigkeitspotential

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

Bei abruptem Absetzen sind schwere, zum Teil lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

##### Risikopatienten

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei

- stark gefährdeten Patienten:  
Suizidversuch mit Opiaten, vor allem in Kombination mit (trizyklischen) Antidepressiva, Alkohol und anderen auf das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfend wirkenden Stoffen, können Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit sein.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen:  
Die Behandlung mit Levomethadon kann, wie bei anderen  $\mu$ -Agonisten, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Deshalb müssen Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Substitutionsbehandlung bis zur exakten Diagnosestellung besonders engmaschig überwacht werden.
- Patienten mit Risiko für die Entwicklung eines verlängerten QT-Intervalls oder Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhythmusstörungen:  
Unter Levomethadonhydrochlorid muss mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und folglich mit dem Auftreten einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) gerechnet werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung,
- Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden bzw. atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen,
- erhöhtem Hirndruck,
- Hypotonie mit Hypovolämie,
- Bradykardie,

- fortgeschrittener oder ischämischer Herzkrankheit,
- kardialen Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte,
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III,
- Pankreatitis,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Anfallsleiden,
- Hypothyreose,
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Phäochromozytom,
- Schock,
- Myasthenia gravis,
- Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie eingeleitet oder beendet wird, da antiretrovirale Wirkstoffe die Levomethadon-Spiegel vermindern oder erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5),
- gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

### Lunge und Atmung

#### *Atemdepression:*

Eine Atemdepression stellt das Hauptrisiko bei der Anwendung von Levomethadon dar. Obgleich eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Atemdepression während der Anwendung von Levomethadon zu jedem Zeitpunkt auftreten kann, ist das Risiko zu Beginn der Therapie oder nach einer Dosiserhöhung am größten. Die maximale atemdepressive Wirkung von Levomethadon tritt später ein und hält länger an als die maximale therapeutische Wirkung, insbesondere während der anfänglichen Dosierungsperiode. Daher müssen die Patienten sowohl zu Beginn der Levomethadon-Therapie als auch nach Dosiserhöhungen engmaschig überwacht werden.

Um das Risiko einer Atemdepression zu verringern, sind eine korrekte Dosierung und Titration von Levomethadon unbedingt notwendig. Eine zu hoch angesetzte Levomethadon-Dosis kann bei der Umstellung der Patienten von einem anderen Opioid bereits bei der ersten Dosis zu einer tödlichen Überdosis führen. Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Methadon wurde sogar berichtet, wenn das Arzneimittel weder falsch noch missbräuchlich angewendet wurde.

Wie andere Opioide, 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 Eosinophilie auftreten.

### Hirndruck

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Opioiden und ihre Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, können bei einer Kopfverletzung oder bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck klinisch relevant verstärkt werden.

Darüber hinaus produzieren Opioide Nebenwirkungen, die den klinischen Verlauf von Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern können.

Angesichts des Wirkprofils von Levomethadon als  $\mu$ -Agonist hat seine Anwendung mit äußerster Vorsicht zu erfolgen, und nur dann, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich erachtet wird.

#### Herzrhythmusstörungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass racemisches Methadon das QT-Intervall verlängert und folglich ein Risiko des Auftretens von polymorpher ventrikulärer Tachykardie (Torsade de Pointes) besteht.

Klinische Untersuchungen weisen auf ein besseres kardiologisches Sicherheitsprofil von Levomethadon hin (siehe Abschnitt 5.1).

Levomethadon ist bei Patienten mit einem Risiko für ein verlängertes QT-Intervall mit Vorsicht anzuwenden, z.B. bei

- kardialen Überleitungsstörungen in der Anamnese,
- fortgeschrittener oder ischämischer Herzerkrankung,
- Lebererkrankung,
- plötzlichem Tod in der Familienanamnese,
- Elektrolytungleichgewicht wie Hypokaliämie, Hypomagnesiämie,
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können,
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ein Elektrolytungleichgewicht verursachen können (z.B. Diuretika),
- gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Prinzipiell müssen alle Patienten vor Therapieeinleitung zu kardialen Vorerkrankungen und ungeklärten Synkopen befragt werden. Die Patienten müssen auch über die Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen informiert werden.

Vor Therapiebeginn und nach 2 Behandlungswochen ist ein EKG abzuleiten, um die Wirkung von Levomethadon auf das QT-Intervall zu bestimmen und zu quantifizieren. Ebenso soll vor einer Dosiserhöhung, sowie zumindest einmal jährlich eine EKG-Kontrolle durchgeführt werden. Im Fall von ungeklärten Synkopen ist die Möglichkeit einer kardialen Ursache in Betracht zu ziehen. Bei jeder Änderung zusätzlicher Medikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall beeinflussenden Interaktionen berücksichtigt werden.

#### Nebenniereninsuffizienz

Opioide können eine reversible Nebenniereninsuffizienz hervorrufen, die eine Überwachung und Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordert. Symptome der Nebenniereninsuffizienz können u. a. Folgendes umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel oder niedrigen Blutdruck.

#### Verminderte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

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

#### Hypoglykämie

Im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder Dosisescalation von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) ist Hypoglykämie beobachtet worden. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird bei der Dosisescalation empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).

#### Besondere Risiken bei Patienten unter Substitutionsbehandlung

- Levomethadon hat ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential, das dem anderer starker

- Opioide entspricht.
- Der Patient ist entsprechend darüber aufzuklären, dass der Konsum von Alkohol, illegalen Opiaten, **anderen zentral dämpfenden Substanzen oder Arzneimitteln (z.B. Hypnotika)** bzw. anderen Substitutionsmitteln in Anbetracht der Potenzierung der Atemdepression zum **Tod durch Atemstillstand** führen kann.
  - Während der Substitutionsbehandlung sind regelmäßige Harnkontrollen auf Opiate (auch quantitativ), Barbiturate, Methaqualon und Benzodiazepine, gegebenenfalls auf Kokain und Amphetamine und deren Metabolite erforderlich; siehe dazu auch die gültige Suchtgiftverordnung.
  - Bei hohen Tagesdosen ist eine besonders engmaschige Überwachung hinsichtlich somatischer und psychischer Beschwerden erforderlich.
  - Bei Anwendung eines Opioid-Antagonisten kommt es zu Entzugserscheinungen.
  - Eine Beendigung der Einnahme hat zur Vermeidung von Entzugserscheinungen nur ausschleichend zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach 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

Opioide 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken hat die gemeinsame Verordnung dieser sedativen Arzneimittel nur bei Patienten zu erfolgen, bei denen geeignete alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen.

Wenn die Entscheidung getroffen wird, Levo-Methasan gleichzeitig mit einem Sedativum zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihre Betreuungspersonen zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (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 Methadon soll vermieden werden. (siehe Abschnitt 4.5.)

#### Beikonsum

Drogen- 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.

#### Schmerzen und Begleiterkrankungen während der Substitutionsbehandlung

- Die schmerzlindernde Wirkung von Levomethadon kann zur Verschleierung von Symptomen einer eventuellen Begleiterkrankung führen. Die Patienten sind gegebenenfalls darauf hinzuweisen bzw. entsprechend zu überwachen.
- Bei Schmerzen unter einer Substitutionsbehandlung ist nach Verifizierung des somatischen Zusammenhangs eine zusätzliche analgetische Medikation erforderlich (gegebenenfalls Betreuung über Spezialeinrichtung).
- Es wird empfohlen, bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion oder bei Patienten mit schlechtem körperlichen Allgemeinzustand die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

#### Weitere Hinweise

Falls die verordnete Levomethadon-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (verstopfte Nase, abdominale Symptome, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollten sich des möglichen Erfordernisses bewusst sein, die Dosis anzupassen, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

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

Die Einnahme von Levomethadon durch nicht opioidtolerante Patienten ist lebensgefährlich und kann zum Tod durch Atemstillstand führen. Deshalb ist durchgehend für eine sichere Aufbewahrung des Arzneimittels insbesondere außerhalb der Reichweite von Kindern zu sorgen.

Levo-Methasan ist ausschließlich zum Einnehmen bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Levo-Methasan kann zu schweren Nebenwirkungen mit potentiell tödlichem Ausgang, z.B. Sepsis, Venenentzündungen oder Lungenembolien, führen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Levo-Methasan bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Levo-Methasan enthält Saccharose**

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz 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.

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

##### ***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

###### *P-Glykoproteininhibitoren:*

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

###### *Cytochrom-P450-(CYP450-) Enzymsystem:*

Levomethadon wird über verschiedene Isoenzyme des Cytochrom-P450-Enzymsystems metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie CYP450-Isoenzyme beeinflussen, seine klinische Aktivität beeinträchtigen.

###### *CYP3A4-Enzym-Induktoren:*

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon und Arzneimitteln, die den enzymatischen Abbau von Methadon in der Leber fördern (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Nevirapin, Rifampicin, Efavirenz, Amprenavir, Spironolacton, Dexamethason, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]), kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Levomethadon führen und unter Umständen Entzugserscheinungen auslösen.

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

Die Folgen der Enzyminduktion sind stärker ausgeprägt, wenn der Induktor nach Beginn der Behandlung mit Levomethadon angewendet wird. Entzugserscheinungen wurden als Folge einer solchen Wechselwirkung gemeldet, weshalb es notwendig sein kann, die Levomethadondosis zu erhöhen. Wenn die Behandlung mit einem CYP3A4-Induktor unterbrochen wird, ist die Levomethadondosis zu reduzieren.

###### *Cytochrom-P450-(CYP450-) Inhibitoren:*

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon und Arzneimitteln, die den enzymatischen Abbau von Levomethadon in der Leber hemmen, kann die Levomethadon-Clearance verringern, was Nebenwirkungen verstärken und/oder verlängern und unter bestimmten Umständen eine tödlich verlaufende Atemdepression hervorrufen kann.

Wenn diese Arzneimittel Patienten, die Levomethadon erhalten, verschrieben werden, ist die Gefahr einer Überdosierung zu berücksichtigen.

###### *CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren:*

Durch die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon und CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Cannabinoide, Makrolidantibiotika [Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin], Ciprofloxacin, Antimykotika [z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Vorikonazol], Cimetidin, Kontrazeptiva) oder CYP2C9-Inhibitoren (z.B. selektive Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer [SSRIs, wie Sertralin und Fluvoxamin], Nefazodon) kann die Plasmakonzentration von Levomethadon erhöht bzw. die Wirkdauer verlängert werden. Eine 40-100%ige Erhöhung des Verhältnisses zwischen Serumspiegel und Methadondosis wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluvoxamin berichtet.

*Grapefruitsaft* kann den Abbau von Levomethadon verzögern und wird daher während der Behandlung mit Levomethadon nicht empfohlen.

#### CYP2D6-Inhibitoren:

Fluoxetin und Paroxetin (SSRIs) erhöhen die Levomethadon-Konzentration durch Hemmung von CYP2D6.

#### Arzneimittel, die den Säuregrad des Urins beeinflussen:

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

#### Gleichzeitige Behandlung einer HIV-Infektion:

Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Protease-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination (z.B. Amprenavir, Efavirenz, Nevirapin, Nelfinavir, Abacavir, Darunavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir und Ritonavir/Saquinavir) hat zu einer erhöhten Clearance oder verringerten Plasmaspiegeln von Methadon geführt. Dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Levomethadon führen und unter Umständen ein Entzugssyndrom auslösen.

Zidovudin: Die gemeinsame Verabreichung von Methadon und Zidovudin führte zu einem Anstieg der AUC und dementsprechend zu einer Verminderung der Clearance von Zidovudin. Während der Behandlung mit Levomethadon müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer möglichen Zidovudintoxizität beobachtet werden, um die Zidovudindosis bei Bedarf zu reduzieren.

#### Didanosin und Stavudin:

Methadon verringert die AUC und die Plasma-Spitzenkonzentrationen von Didanosin und Stavudin, wobei die Verringerung bei Didanosin deutlicher ausfällt. Bei einer gemeinsamen Anwendung mit Levomethadon sollen die Patienten engmaschig auf adäquates klinisches Ansprechen hin überwacht werden

#### Trizyklische Antidepressiva:

Bei gleichzeitiger Gabe von Methadon hat sich die Konzentration von Desipramin im Blut erhöht.

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

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

#### Gleichzeitige Behandlung einer Hepatitis C-Infektion:

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

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

#### Opioid-Agonisten, gemischte Agonisten/Antagonisten, partiell agonistische Opioid-Analgetika und Opioid-Antagonisten:

Zur gleichzeitigen Anwendung von Opioid-Agonisten siehe auch „zentral dämpfende und atemdepressive Arzneimittel“ und „Analgetika“.

Die gleichzeitige Anwendung von gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbufin, Nalmefen) oder Opioid-Antagonisten (z.B. Naloxon, Naltrexon) mit Levomethadon kann Entzugerscheinungen auslösen.

Buprenorphin darf frühestens 24 Stunden nach Absetzen von Levomethadon angewendet werden, jedoch nicht vor dem Auftreten von Entzugssymptomen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

#### Zentral dämpfende und atemdepressive Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon und anderen das Zentralnervensystem dämpfende Arzneimittel (z.B. stark wirkende Analgetika [einschließlich andere Opioide], Benzodiazepine oder verwandte Substanzen, Sedativa, Hypnotika, Anästhetika, Antiemetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer, Alkohol, Anxiolytika, Antipsychotika, Antihistaminika der 1. Generation und trizyklische Antidepressiva) erhöht das Risiko für eine ausgeprägte Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkungen. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Analgetika:

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

#### Anticholinergika und die Peristaltik hemmende Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und Anticholinergika oder Arzneimittel mit peristaltikhemmender Aktivität (z.B. Loperamid) kann ein erhöhtes Risiko für eine Harnretention und/oder eine schwere Obstipation verursachen, die zu einem paralytischen Ileus führen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon und Anticholinergika müssen die Patienten auf Anzeichen einer Harnretention oder einer verringerten Magenmotilität überwacht werden.

#### Arzneimittel mit Potential für eine QT-Verlängerung:

Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn Levomethadon mit Arzneimitteln angewendet wird, die das QT-Intervall verlängern können, wie z.B. Antiarrhythmika der Klasse I und III (Sotalol, Amiodaron und Flecainid), Antipsychotika (Thioridazin, Haloperidol, Sertindol, Phenothiazine, Ziprasidon und Risperidon), Antidepressiva (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) oder Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Gleichermaßen ist Vorsicht geboten, wenn Levomethadon zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wird, die Elektrolytstörungen hervorrufen können, die möglicherweise das QT-Intervall verlängern (Hypomagnesiämie, Hypokaliämie). Dazu gehören Diuretika, Laxanzien und in seltenen Fällen Mineralokortikoid-Hormone (Fludrocortison).

#### MAO-Hemmer:

MAO-Hemmer können die atemdepressiven Wirkungen von Levomethadon verlängern und verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern kann zu einer verstärkten ZNS-Hemmung, Atemstillstand, ausgeprägter Hypotonie mit Todesfolge und Koma führen.

Levomethadon darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Serotonerge Arzneimittel

Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten bei gleichzeitiger Verabreichung von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) mit Pethidin, Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) und anderen serotonergen Wirkstoffen, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und trizyklischen Antidepressiva (TCA).

Zu den Symptomen eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des Bewusstseinszustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome gehören.

Antihypertensiva:

Antihypertensiva wie Clonidin, Prazosin, Reserpin und Urapidil können die Wirkung von Methadon verstärken.

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

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

**Wechselwirkungen mit diagnostischen Tests/Laboruntersuchungen**

Magenentleerungsstudien:

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

Bildgebung der Leber mit Technetium Tc 99m-Disofenin:

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

Liquordruck:

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

Amylase- oder Lipaseplasmakonzentration:

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

Urintests:

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

Schwangerschaftstest:

Methadon kann das Ergebnis von Urin-Schwangerschaftstests beeinträchtigen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Levomethadon passiert die Plazentaschranke.

In der Schwangerschaft darf Levomethadon nur bei strenger Indikationsstellung und entsprechender ärztlicher Überwachung, am besten in einer spezialisierten medizinischen Einrichtung, angewendet werden.

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

Tierexperimentelle Studien haben bei Anwendung von Methadon Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität erbracht (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

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

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

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

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

### Stillzeit

Levomethadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Entscheidung, das Stillen zu empfehlen, soll den Rat klinischer Fachleute berücksichtigen und es sind Überlegungen anzustellen, ob die Frau unter einer stabilen Erhaltungsdosis von Levomethadon ist und ob sie weiterhin illegale Substanzen anwendet.

Wenn das Stillen in Erwägung gezogen wird, soll die Levomethadon-Dosis so niedrig wie möglich sein. Der verschreibende Arzt soll der stillenden Frau raten, den Säugling auf Sedierung und Atemschwierigkeiten zu überwachen und sofortige medizinische Hilfe einzuholen, falls dies auftritt.

Obwohl die in die Muttermilch übergehende Levomethadonmenge nicht ausreichend ist, um Entzugssymptome bei gestillten Säuglingen vollständig zu unterdrücken, kann sie die Schwere des neonatalen Abstinenzsyndroms möglicherweise abschwächen.

Wenn es erforderlich ist, das Stillen zu beenden, soll dies schrittweise erfolgen, da durch ein abruptes Absetzen die Entzugssymptome beim Säugling verstärkt werden könnten.

### Fertilität

Levomethadon scheint beim Menschen die weibliche Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen. Studien bei Männern in Methadonprogrammen haben gezeigt, dass racemisches Methadon die Serum-Testosteronspiegel reduziert und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Die Spermienzahl von mit racemischem Methadon behandelten Männern war doppelt so hoch wie die der Kontrollen, aber dies spiegelt den Mangel an Verdünnung mit Samenflüssigkeit wider.

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

Da während einer stabilen Substitutionsbehandlung mit Levomethadon die psychomotorischen und kognitiven Funktionen nicht beeinträchtigt sind, ist die Verkehrstüchtigkeit im Normalfall nicht beeinträchtigt. Levomethadon kann jedoch aufgrund von zentralnervösen und peripheren Nebenwirkungen (z.B. orthostatische Hypotonie und Benommenheit) auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen beeinflussen, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen, die schon durch die Grunderkrankung des Patienten beeinflusst werden kann, zusätzlich beeinträchtigt wird.

Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

Die Entscheidung, ob der Patient fähig ist, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Zu Beginn der Behandlung treten häufig Opiat-Entzugssymptome auf, wie Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Darmkrämpfe und abdominale Koliken, Depression, Diarrhö, Erbrechen, unerklärliches Fieber, wechselweise Frösteln und Hitzewallungen, Gähnen, Gänsehaut, Gewichtsverlust, Tachykardie, Rhinorrhoe, Niesen, erweiterte Pupillen, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, körperliche Schmerzen, Schwäche(anfälle), ungewöhnlich starkes Schwitzen, verstärkter Tränenfluss, Nausea, Nervosität oder Unruhe, und Tremor.

*Entzugs-(Abstinenz-)syndrom:* Wenn die Opioidgabe plötzlich beendet wird oder Opioid-Antagonisten angewendet werden, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden.

Bei entsprechenden Dosisanpassungen bzw. schrittweisem Entzug sind die Entzugssymptome normalerweise leicht.

Die im Folgenden angeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse gegliedert.

Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Nicht bekannt	Reversible Thrombozytopenie bei opioidabhängigen Patienten mit chronischer Hepatitis

<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Verminderte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	Flüssigkeitsretention
	Gelegentlich	Appetitlosigkeit
	Nicht bekannt	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypoglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Euphorie, Halluzinationen
	Gelegentlich	Dysphorie, Unruhe, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Abhängigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Sedierung, Benommenheit, Schwindel, Desorientiertheit
	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Krampfanfälle
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Miosis), trockene Augen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Drehschwindel
	Nicht bekannt	Hörverlust
<i>Herzerkrankungen</i>	Gelegentlich	Bradykardie, Herzklopfen
	Selten	Herzrhythmusstörungen, einschließlich QT-Verlängerung und Torsade de pointes, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren oder unter hohen Methadondosen (siehe Abschnitt 4.4), Herzstillstand
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Gesichtsrötung, Sickerblutungen (Hämorrhagie), Hypotonie, Synkope
	Selten	Schock
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Lungenödem, Verschlimmerung von Asthma, trockene Nase, Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Atemstillstand
	Nicht bekannt	Zentrales Schlafapnoe_Syndrom
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Obstipation
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Glossitis
	Selten	Darmträgheit (Ileus)
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Gallengangdyskinesie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Vorübergehender Hautausschlag, Schwitzen
	Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria und andere Hautausschläge
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich	Harnverhalt, antidiuretische Wirkung, verminderte Harnmenge, Blasenentleerungsstörungen, Spasmen der Nierengänge

<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gelegentlich	Verringerte Libido und/oder Potenz (siehe Abschnitt 4.6), Galactorrhoe, Dysmenorrhoe und Amenorrhoe
	Nicht bekannt	Die Anwendung von Levomethadon bei Männern über einen längeren Zeitraum wird Berichten zufolge mit der Entwicklung einer Gynäkomastie und eingeschränkter Fertilität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Müdigkeit, Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Ödeme, Asthenie, Hypothermie
	Selten	Flush
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Gewichtszunahme

### **Hinweis**

Nach Erreichen einer stabilen Dosis nehmen die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Häufigkeit und Stärke allmählich ab. Obstipation und verstärktes Schwitzen bleiben jedoch oft dauerhaft bestehen.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### ***Vergiftungen bei opiatnaiven Personen***

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

### Kinder und Jugendliche

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

### ***Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Levomethadon-Anwendung***

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

### ***Symptome einer Überdosierung***

Überdosierungen sind charakterisiert durch Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit

mit Tendenz zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und manchmal Bradykardie und Hypotonie. Über Hypoglykämie wurde berichtet. Massive Vergiftungen, besonders nach intravenöser Anwendung, können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen. Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Methadon wurde beobachtet.

Wenn es zu einer Asphyxie kommt, kann die Miosis durch eine Mydriasis abgelöst werden.

### ***Behandlung einer Überdosierung***

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

Die Dosierungen einzelner Opiat-Antagonisten unterscheiden sich voneinander (Produktinformationen beachten!).

Es ist zu beachten, dass eine QT-Verlängerung durch Naloxon nicht aufgehoben wird.

Insbesondere ist zu bedenken, dass Levomethadon langdauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (bis zu 75 Stunden), während Opiat-Antagonisten kurz wirksame Substanzen sind (1-3 Stunden).

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

Bei körperlich opioidabhängigen Patienten löst die Anwendung der üblichen Dosis eines Opioidantagonisten akute Entzugserscheinungen aus. Daher ist die Anwendung eines Antagonisten bei diesen Patienten möglichst zu vermeiden.

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

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

Ein Schutz der Atemwege durch Intubation ist sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Induktion von Erbrechen möglich) besonders wichtig. Alkohol, Barbiturate, Phenothiazine und Scopolamin dürfen nicht zur Behandlung von Intoxikationen verwendet werden.

Die Ansäuerung des Urins verstärkt die Levomethadon-Ausscheidung über den Urin.

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

#### Wirkmechanismus

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

Levomethadon ist das R(-)-Enantiomer von racemischem Methadon. Das S(+)-Enantiomer besitzt nur 1/50 der analgetischen Wirkung des R(-)-Enantiomers.

Levomethadon ist ein starker Opioid-Agonist mit Wirkungen hauptsächlich auf den  $\mu$ -Rezeptor. Levomethadon hat minimale Affinität zu  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren. Levomethadon wirkt auch als schwacher NMDA-Antagonist, aber dessen klinische Relevanz ist derzeit noch unbekannt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

Die klinischen Wirkungen von Levomethadon bei der Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit beruhen auf zwei Mechanismen: Zum einen erzeugt Levomethadon als synthetischer Opioid-Agonist 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 zur Blockade der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung („high“) parenteral applizierter Opiate führt.

Die Wirkung 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.

Levomethadon kann eine langanhaltende Atemdepression induzieren, die nach 4 Stunden am ausgeprägtesten ist und bis zu 75 Stunden andauern kann.

Neben weiteren 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 mit 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 gehört zu den fettlöslichen Opioiden und wird nach oraler Gabe rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; es unterliegt jedoch einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme liegt bei über 80%.

#### Verteilung

Das pharmakokinetische Gleichgewicht (Steady State) zwischen Aufnahme, Verteilung und Elimination ist bei einer Dauertherapie etwa innerhalb 1 Woche erreicht.

Levomethadon wird an Albumin und andere Plasmaproteine und Gewebeproteine (wahrscheinlich Lipoproteine) gebunden. Die Serumproteinbindung liegt bei ca. 85%. Vornehmlich wird an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

Levomethadon 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 Pharmakokinetik von Levomethadon ist ungewöhnlich, da es in erheblichem Maß an Gewebeproteine gebunden wird und nur ein langsamer Übertritt zwischen dem

Gewebereservoir und dem Plasma stattfindet. Levomethadon wird im Schweiß ausgeschieden und lässt sich im Speichel nachweisen.

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 wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, wo es einer N-Demethylierung durch CYP-Isoenzyme, unter anderem unter Beteiligung von CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6 und CYP2C19, unterliegt.

Bisher wurden 32 Metaboliten von Methadon identifiziert, allerdings entfallen nur 2% einer 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 renal und biliär. Die terminale Plasmahalbwertszeit unterliegt starken individuellen Schwankungen (14 bis 55 Stunden). Sie ist verlängert bei länger wählender Einnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

Bei höheren Dosen ist die renale Elimination der Hauptweg, dabei findet man nach Gabe von >160 mg ca. 60% unverändertes Methadon wieder. Die kumulativen Wirkungen sowie die verlängerte Elimination werden durch die hohe Gewebearbindungsaffinität von Methadon erklärt.

Die renale Elimination ist stark pH-abhängig und steigt mit sinkendem pH-Wert des Urins. 10-45% der wiedergefundenen Gesamtmenge werden biliär ausgeschieden. Auch im Schweiß sind Metaboliten nachweisbar.

Levomethadon ist nicht dialysierbar.

Da die Ausscheidung bei Anurie ausschließlich über die Faeces erfolgt, besteht jedoch keine Kumulationsgefahr.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### ***Chronische Toxizität***

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

In Studien an Kulturen mit menschlichen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Alkohol direkt die Heroin- und Methadon-Hepatotoxizität potenzieren kann.

#### ***Mutagenes- und tumorerzeugendes Potential***

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

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

#### ***Reproduktionstoxizität***

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke  
Lactose-Monohydrat  
Komprimierbarer Zucker  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### HDPE-Behältnis

Nach dem erstmaligen Öffnen 6 Monate haltbar.

Lösungen aus aufgelösten Tabletten sind für mindestens 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**

Die Tabletten sind in opaken Blistern bestehend aus PVC/PVdC (Basisfolie) beschichtet mit Aluminiumfolie (Deckfolie) mit 7, 10, 12, 14, 20, 24, 28, 30, 33, 49, 50, 55, 56, 60, 75, 98 und 100 Tabletten erhältlich.

Die Tabletten sind außerdem in weißen, opaken HDPE-Behältnissen mit kindersicherem Originalitätsschraubverschlussystem mit 50, 100 und 500 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Levo-Methasan 2,5 mg-Tabletten Z.Nr.: 140528

Levo-Methasan 5 mg-Tabletten Z.Nr.: 140530  
Levo-Methasan 10 mg-Tabletten Z.Nr.: 140531  
Levo-Methasan 20 mg-Tabletten Z.Nr.: 140527  
Levo-Methasan 30 mg-Tabletten Z.Nr.: 140529

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.