

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Polamidon 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 20 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 17,89 mg Levomethadon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält 52,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, längliche, annähernd rechteckige Tablette, Länge 10 mm, mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „20“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur oralen Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 möglichst niedrigste Erhaltungsdosis anzustreben ist.

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

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

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

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

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

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

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

Hinweise

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

Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das 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 bzw. Umstellung auf Levomethadon zu berücksichtigen.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Levomethadon zur Substitution darf nur oral und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden. Im Allgemeinen erfolgt die Einnahme mit ausreichend Wasser.

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

Dieses Arzneimittel ist in kindergesicherten Blisterpackungen verpackt. Die Tabletten dürfen nicht durch den Blister gedrückt

werden, da sie dabei beschädigt werden können.

Zur Entnahme ist eine Blisterzelle, die eine Tablette enthält, an der Perforation vom Blisterstreifen abzutrennen. Dadurch wird eine mit einem blauen Pfeil markierte Lasche zugänglich. Die Folie kann nun an der gekennzeichneten Stelle vom Rand der Blisterzelle vollständig abgezogen und die Tablette entnommen werden.

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

Take-home-Verordnung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Levomethadon darf nicht angewendet werden bei

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Individuelle Evaluation und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakokinetischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes stark gefährdendes Verhalten zeigen.

Strenge Indikationsstellung und besondere ärztliche Überwachung sind erforderlich bei

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen 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 Klassen I und III.

Lunge und Atmung

Wie andere Opiode auch, sollte Levomethadon mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit:

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

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

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

Hirndruck

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

Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Levomethadon, und Benzodiazepinen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Opioiden und Benzodiazepinen nur bei Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Levomethadon und einem Benzodiazepin getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und die kürzestmögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. (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 Al-

kohol während der Behandlung mit Levomethadon soll vermieden werden. (Siehe Abschnitt 4.5.)

Beikongsum

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

Es sind regelmäßige Harnkontrollen durchzuführen, um einen eventuellen Drogenbeikongsum 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.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen: Die Behandlung mit Levomethadon kann, wie bei anderen μ -Agonisten auch, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Deshalb sollten Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Substitutionsbehandlung bis zur exakten Diagnosestellung besonders engmaschig überwacht werden.
- Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhythmusstörungen: 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 sind vor einer Dosiserhöhung die Anfertigung eines EKGs sowie eine zumindest jährliche EKG-Kontrolle angeraten. Im Fall von ungeklärten Synkopen soll an die Möglichkeit einer kardialen Ursache gedacht werden. Bei jeder Änderung zusätzlicher Medikation muss die Möglichkeit von QT-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 sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Weitere Hinweise

Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Anwendung eines Opiatagonisten lösen ein Entzugssyndrom aus.

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

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

Levomethadon sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Opiode die Cortisolproduktion vermindern können.

Dopingkontrollen

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten L-Polamidon nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Bei Anwendung von 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 methadonsubstituierten Patienten zu Entzugserscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.3). Buprenorphin darf frühestens 20 Stunden nach Absetzen von Levomethadon zur Substitution angewendet werden.

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

- stark wirkenden Analgetika (auch anderen Opiaten),
- Alkohol (siehe Abschnitt 4.4),
- Phenothiazinderivaten,
- Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.4),
- 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, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol),
- Makrolidantibiotika,
- Antiarrhythmika,
- Kontrazeptiva,
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (*selective serotonin reuptake inhibitors* [SSRI], 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 Entzugserscheinungen 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 sich bei unveränderter Plasmakonzentration von Levomethadon 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung von Levomethadon in der Schwangerschaft darf nur bei strenger In-

dikationsstellung und unter angemessener ärztlicher Überwachung, vorzugsweise in einem darauf spezialisierten medizinischen Zentrum, erfolgen.

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

In der Schwangerschaft muss eine ausreichende Substitution und die Vermeidung von Entzugssymptomen sichergestellt werden, um eine Schädigung des Fötus zu minimieren. Eine Dosisreduktion oder ein Entzug während der Schwangerschaft ist immer unter sorgfältiger Beobachtung der Mutter und nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen.

Aufgrund der möglichen Enzyminduktion während der Schwangerschaft (basierend auf klinischen Daten zur Pharmakokinetik von Methadon) kann bei Auftreten von Entzugssymptomen bei einigen Schwangeren eine Dosiserhöhung notwendig sein. Zum Wohl des Fötus kann es ratsam sein, die Tagesdosis aufzuteilen, um hohe Plasmaspitzenkonzentrationen zu vermeiden, den beschleunigten Abbau von Levomethadon zu kompensieren und so Entzugssymptomen vorzubeugen.

Levomethadon passiert die Plazentaschranke und kann – vor oder während der Geburt gegeben – beim Neugeborenen zu Atemdepression führen. Ungefähr 60 bis 80 % der Neugeborenen müssen wegen des neonatalen Entzugssyndroms stationär behandelt werden. Der Entzug des Neugeborenen muss auf einer geeigneten Kinder-Intensivstation erfolgen, da die chronische Behandlung mit Levomethadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim ungeborenen Kind sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Innerhalb von 1 bis 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 beim Menschen in die Muttermilch über. Die Levomethadon-Konzentrationen in der Muttermilch sind üblicherweise niedrig und nehmen innerhalb der ersten 30 Tage zu. Die Menge an Levomethadon, die in die Muttermilch ausgeschieden wird, reicht möglicherweise nicht aus, um eventuell auftretende Entzugserscheinungen beim Neugeborenen zu unterdrücken. Unter Berücksichtigung, dass die Levomethadon-Effekte auf den Säugling nicht ausreichend untersucht sind, ent-

scheidet der Arzt, ob während der Behandlung gestillt werden darf. Stillende Mütter, die Levomethadon einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, den Säugling auf Anzeichen von Atemschwierigkeiten oder verstärkter Schläfrigkeit zu überwachen.

Fertilität

Levomethadon scheint die weibliche Fruchtbarkeit beim Menschen nicht zu beeinträchtigen. Studien an Männern auf Methadon-Erhaltungstherapie haben gezeigt, dass Methadon die Serum-Testosteronspiegel reduziert und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Aufgrund einer Reduktion der Samenflüssigkeit pro Ejakulation bei Methadon-behandelten Männern war die Spermienkonzentration in dieser Gruppe doppelt so hoch wie die der Kontrollen.

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

Levomethadon 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 (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufig treten zu Beginn der Substitutionsbehandlung Opiatentzugssymptome auf, wie Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Darmkrämpfe, Depression, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, wechselweise Frösteln und Hitzevallungen, 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.

Herzerkrankungen

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 auch Abschnitt 4.6).

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich bis häufig: Schweißausbrüche, Mattigkeit, Schwächeanfälle, Ödeme.

Selten bis sehr selten: Flush.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Levomethadon-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

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

Es 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 Levomethadon-Vergiftung darf eine Magenspülung erst nach Antagonisierung durchgeführt werden. Ein Schutz der Atemwege durch Intubation ist sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Auslösen von Erbrechen möglich) besonders wichtig. In der Therapie von Intoxikationen dürfen Alkohol, Barbiturate, Bemegrid, Phenothiazine und Scopolamin nicht zur Anwendung kommen.

Levomethadon ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Levomethadon ist ein vollsynthetisches 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“) parenteral 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 kann Levomethadon eine lang anhaltende Atemdepression induzieren, die nach 4 Stunden am ausgeprägtesten ist und bis zu 75 Stunden andauern kann. Neben weiteren klassischen Opioideffekten wie Sedierung, Euphorie und Miosis gehören Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion und Antidiurese zu den pharmakologischen Effekten von Levomethadon. Nach längerer Einnahme bewirkt Levomethadon auch eine Abhängigkeit, die der von Heroin und Morphin vergleichbar ist.

QT-Verlängerung

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

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

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

Bioverfügbarkeit

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

Verteilung

Das pharmakokinetische Gleichgewicht (Steady State) zwischen Aufnahme, Verteilung und Elimination ist bei einer Dauertherapie etwa innerhalb 1 Woche erreicht. 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 länger währender Einnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg/kg/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 %.

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

Lactose-Monohydrat,
Mannitol (Ph. Eur.),
Cellulosepulver,
Croscarmellose-Natrium,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß-opake PVC/PE/PVdC-Aluminiumblisterpackung.
Packungsgrößen: 7, 14, 20, 28, 49, 50, 56, 70, 98 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

86818.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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