ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
1 ml enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 4,473 mg Levomethadon-Base.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 ml enthält 1,8 mg Methyl-*para*-hydroxybenzoat, 0,2 mg Propyl-*para*-hydroxybenzoat

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
1 ml enthält 1 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 0,894 mg Levomethadon-Base.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 ml enthält 1,8 mg Methyl-*para*-hydroxybenzoat, 0,2 mg Propyl-*para*-hydroxybenzoat, 150 mg Maltitol, 248,5 mg Glycerol, 0,0085 mg Azo-Farbstoff (Tartrazin gelb E 102)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit bitterem Geschmack, ohne sichtbare Partikel.

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
Sirup
Klare, grüne, gesüßte Lösung ohne sichtbare Partikel mit Pfefferminzgeruch und -geschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Levomethadonhydrochlorid, der Wirkstoff von Levo-Methasan, wird angewendet 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 bei der Indikationsstellung entsprechend Folge zu leisten.

Die orale Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger wird im Rahmen einer entsprechenden medizinischen Überwachung und umfassenden psychosozialen Betreuung durchgeführt.

Im Falle einer Take-home-Verschreibung 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. Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-home-Verschreibung sofort einzustellen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Die Verschreibung soll durch Ärzte erfolgen, die Erfahrungen in der Behandlung Drogenabhängiger haben und auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert sind.

Levomethadonhydrochlorid besitzt eine Wirkdauer von mindestens 24 Stunden und soll jeden Tag möglichst genau um dieselbe Zeit eingenommen werden.

Dosierung

Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Razemat Methadon.

Erwachsene

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt (mit oder ohne Nahrung).

Dieses Arzneimittel muss vor der Einnahme durch eine medizinische Fachperson verdünnt werden.
Die Dosis wird ausschließlich vom Arzt oder von einer vom Arzt beauftragten Person (z.B. Apotheker) verabreicht. Die Menge darf nie vom Patienten abgemessen werden.

Siehe auch „Art der Anwendung“ in diesem Abschnitt sowie Abschnitt 6.6 für weitere Informationen.
Die Anfangsdosis soll morgens eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht injiziert werden.

Die Dosierung wird auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten titriert.

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.

Nationale Vorschriften können von der unten beschriebenen Dosierung abweichen und sind zu beachten.

Therapiebeginn
Im Allgemeinen liegt die anfängliche Tagesdosis zwischen 10 bis 15 mg. In Fällen, in denen eine hohe Toleranz gegenüber Opioiden besteht, kann die normale Anfangsdosis zwischen 12,5 bis 20 mg liegen.

Zu beachten ist der Verlust der Opiat-Toleranz, der innerhalb weniger Tage nach Pausieren/ Reduktion regelmäßigen Opioidgebrauchs möglich ist.
Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z.B. nach Gefängnisentlassung) soll die niedrigst mögliche Anfangsdosis gewählt werden.

Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung kann zur Vermeidung eines Entzugssyndroms in Einzelfällen am Abend des ersten Tages eine eventuell zusätzlich erforderliche Menge gegeben werden. Dies soll jedoch unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle erfolgen, gegebenenfalls unter stationärer Überwachung.

Treten Entzugssymptome auf, soll die Dosis schrittweise um jeweils maximal 2,5 bis 5 mg Levomethadonhydrochlorid erhöht werden.
Die Dosisanpassung ist beendet, sobald keine Entzugssymptome mehr auftreten. Die Grenzen der individuellen Verträglichkeit sind dabei zu beachten.

Die individuelle Dosierung während der Einstellungsphase erfolgt durch Applikation verschiedener Volumina, die beim Sirup mit Hilfe des beigefügten Messbechers mit einer Genauigkeit von 5 ml (entsprechend 5 mg Levomethadonhydrochlorid) abgemessen werden können, und beim Konzentrat mit Hilfe der beigefügten Messpipette mit einer Genauigkeit von 0,25 ml (entsprechend 1,25 mg Levomethadonhydrochlorid). Die genau abgemessene Einzeldosis kann mit verschiedenen Volumina laut Verschreibung des Arztes verdünnt werden (Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“, sowie Abschnitte 6.6 für die Art der Verdünnung und Abschnitt 6.3 für die entsprechenden Haltbarkeiten).

Levomethadonhydrochlorid	Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Messpipette mit 0,25 ml-Markierungen)	Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup (50 ml Messbecher mit Markierungen von 5-50 ml)
2,5 mg	0,5 ml	-
5 mg	1 ml	5 ml
7,5 mg	1,5 ml	-
10 mg	2 ml	10 ml
12,5 mg	2,5 ml	-
15 mg	3 ml	15 ml
17,5 mg	3,5 ml	-
20 mg	4 ml	20 ml
22,5 mg	4,5 ml	-
25 mg	5 ml	25 ml
27,5 mg	5,5 ml	-
30 mg	6 ml	30 ml
32,5 mg	6,5 ml	-
35 mg	7 ml	35 ml
37,5 mg	7,5 ml	-
40 mg	8 ml	40 ml
42,5 mg	8,5 ml	-
45 mg	9 ml	45 ml
47,5 mg	9,5 ml	-
50 mg	10 ml	50 ml

Erhaltungstherapie
Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis wird empfohlen, die Dosis um jeweils maximal 5 mg zu erhöhen. Unter einer Behandlung mit Levomethadon verursacht die langsam ausgeschiedene Substanz Levomethadon eine langsame Toleranzentwicklung und jede Erhöhung der Dosis kann innerhalb von 1 bis 2 Wochen eine Atemdepression verursachen.
Bei der Mehrheit der Personen unter Erhaltungstherapie werden 30 bis 60 mg pro Tag für eine wirksame und sichere Behandlung erforderlich sein, bei einigen kann jedoch eine höhere Dosierung notwendig sein. Diese soll nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsum (z.B. andere Narkotika eingenommen werden. Die Bestimmung von Levomethadon-Plasmaspiegeln wird empfohlen.
Levomethadon wird in der Regel einmal täglich verabreicht. Wenn es häufiger verabreicht wird, besteht das Risiko von Akkumulation und Überdosierung.
Die höchste empfohlene Dosis, die nur in Ausnahmefällen verwendet werden soll, liegt bei 60 mg/Tag (sofern die nationalen Leitlinien nichts anderes empfehlen).

Umstellung auf andere Arzneimittel zur Substitution
Wenn der Patient mit einem gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin) behandelt wurde, soll die Dosis bei Einleitung der Levomethadonbehandlung schrittweise reduziert werden. Wenn die Levomethadonbehandlung unterbrochen und eine Umstellung auf sublinguales Buprenorphin geplant ist (vor allem in Kombination mit Naloxon), soll die Levomethadondosis auf bis 15 bis 25 mg/Tag reduziert werden. Bei einer höheren Levomethadondosis besteht die Gefahr eines forcierten Entzugs aufgrund der stärkeren Bindung von Buprenorphin am μ-Rezeptor und dessen partiellem Agonismus. Um die Auslösung von Entzugssymptomen zu vermeiden, soll Buprenorphin erst bei objektiven Anzeichen eines Entzugs begonnen werden.
Bei einer Umstellung von Methadon auf Levomethadon soll das Dosisverhältnis 2:1 (Methadon : Levomethadon) beachtet werden, d.h. 20 mg Methadonhydrochlorid entsprechen in ihrer Wirkstärke 10 mg Levomethadonhydrochlorid (2 ml Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat oder 10 ml Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup). Bei einigen Patienten kann bei der Umstellung von Methadon auf Levomethadon eine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich werden.

Dosisänderung
Eine Dosisänderung soll vom weiterbehandelnden Arzt nur nach Rücksprache mit dem einstellenden Arzt durchgeführt werden.

Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung
Ein Absetzen der Behandlung muss, wenn möglich, langsam ausschleichend, in kleinen Schritten (entsprechend 2,5 bis 5 mg Levomethadonhydrochlorid) über mehrere Wochen bis Monate, erfolgen und orientiert sich ebenfalls am subjektiven Empfinden des Patienten, wobei besonders auf einen möglichen Beikonsum zu achten ist (supervidierte Harnproben).
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 inklusive tödlicher Überdosierung mit entsprechender Deutlichkeit aufgeklärt werden.

<u>Pädiatrische Bevölkerungsgruppe</u>

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Die Anwendung von Levo-Methasan bei Kindern und Jugendlichen wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

<u>Ältere Patienten über 65 Jahren</u>
Ältere Patienten benötigen unter Umständen aufgrund herabgesetzter Clearance eine Dosisreduktion, um einer Überdosierung vorzubeugen.

<u>Patienten mit Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion</u>
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen kann gegebenenfalls eine Verlängerung des Dosisintervalls oder eine Dosisreduktion notwendig sein. Bei stabiler chronischer Lebererkrankung muss die Erhaltungsdosis nicht angepasst werden (weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

<u>Anwendung bei Schwangeren</u>
Aufgrund eines beschleunigten Metabolismus durch Enzyminduktion, verminderter Absorption sowie verstärkter Clearance kann bei Schwangeren eine zweimal tägliche Dosierung notwendig sein (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6).

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen kann für die Take-Home-Verordnung mit konservierten und viskosen Verdünnungsmitteln (z.B. Sirupus simplex nach ÖAB, mit Viskoser Grundlösung (Stammzubereitung S. 20) nach dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF), mit Saccharosefreier Trägerlösung analog zu NRF 2.4) in frei wählbaren Verdünnungsverhältnissen, sowie mit Aqua purificata im Verhältnis von bis 1:3 (1 Teil Konzentrat und bis zu 2 Teile Aqua purificata) verdünnt werden.
Für die sofortige Einnahme unter Sicht kann Levo-Methasan auch mit Wasser oder Fruchtsäften (z.B. Apfel- oder Orangensaft, ausgenommen Grapefruitsaft - siehe 4.5) in frei wählbaren Verhältnissen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Packung enthält eine Messpipette, mit der die erforderliche Dosis abgemessen werden kann. Um Verwechslungen zu vermeiden, sollen die Konzentrationen der Verdünnungen auf den verwendeten Gefäßen zur Aufbewahrung der Verdünnungen in mg/ml sowie das verwendete Verdünnungsmittel mit dem Herstellungsdatum angegeben werden.

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup ist gebrauchsfertig und kann unverdünnt eingenommen werden. Die Packung enthält einen Messbecher, mit dem die erforderliche Dosis abgemessen werden kann.

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, wobei die besonderen Bestimmungen für Methadon zu beachten sind.
Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die orale Einnahme die einzig zulässige und sichere Verabreichungsart für dieses Arzneimittel ist und ihn mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauches informieren.

Im Falle einer Take-Home-Verschreibung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass
- ein Risiko für den Patienten und andere durch Take-Home-Mitgabe soweit wie möglich ausgeschlossen werden kann.
- der Patient das ihm verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet.

Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-Home-Verschreibung sofort einzustellen.

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 Gabe (z.B. zur Substitution drogenabhängiger Patienten während einer stationären Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen
Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- während eines akuten Asthmaanfalls
- bei akutem Alkoholismus
- bei schwerem Bronchialasthma oder Zuständen mit bronchialer Obstruktion
- bei gleichzeitiger Verabreichung mit Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit diesen

- bei moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- bei nicht bestehender Abhängigkeit von Opioidsubstanzen
- bei Personen mit QT-Verlängerung, einschließlich angeborenem langem QT-Syndrom
- bei paralytischem Ileus und akuten abdominalen Erkrankungen.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei
- stark gefährdeten Patienten: Suizidversuche mit Opiaten, vor allem in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das ZNS einwirkenden Stoffen, können Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit sein. Individuelle Evaluierung und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollen bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes, stark gefährdendes Verhalten zeigen.
- akuten abdominalen Erkrankungen. Die Behandlung mit Methadon kann, wie bei anderen μ-Agonisten auch, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Daher müssen Patienten mit Anzeichen für eine akute Abdominalerkrankung während der Substitutionsbehandlung engmaschig überwacht werden, bis eine Diagnose gestellt ist.

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, z.T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

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.

Magen-Darm-Motilität
Opioide, einschließlich Levomethadon, können Obstipation verursachen, die besonders bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen gefährlich ist und es sollen frühzeitig Maßnahmen zur Vermeidung von Obstipation eingeleitet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen
Levomethadon kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für Erkrankungen der Gallenwege und Pankreatitis steigt. Daher ist Levomethadon bei Patienten mit Pankreatitis oder Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht anzuwenden.

Vorsichtsmaßnahmen
Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Hypotonie bei Hypovolämie,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Phäochromozytom,
- moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (was auch durch Einnahme anderer Arzneimittel bedingt sein kann) oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie,
- klinisch signifikanter Bradykardie,
- fortgeschrittener oder ischämischer Herzkrankheit,
- kardialen Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte,
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden bzw. atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen,
- Krankheiten, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss,
- erhöhtem Hirndruck,
- Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie eingeleitet oder beendet wird, da antiretrovirale Wirkstoffe die Methadon-Spiegel vermindern oder erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5),
- Pankreatitis,
- gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),
- Anfallsleiden,
- Hypothyreose,
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Schock,
- Myasthenia gravis.

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 (wie 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 Metaboliten erforderlich; siehe dazu auch die jeweils gültige Fassung der 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 soll zur Vermeidung von Entzugserscheinungen nur ausschleichend 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.

Nebenniereninsuffizienz
Opioide können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedrigen Blutdruck beinhalten.

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin
Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhormon-Spiegeln und erhöhten Prolaktinspiegeln verbunden sein. Die Symptome beinhalten verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Hypoglykämie
Im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder Dosiseskalation von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) wurden Hypoglykämien beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird während der Dosiseskalation empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9)

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln
Der Patient ist entsprechend darüber aufzuklären, dass die gleichzeitige Anwendung von Levo-Methasan mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen (Alkohol, illegale Opiate, andere zentral dämpfende Substanzen wie Hypnotika, oder andere Substitutionsmittel) zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen kann. Aufgrund dieser Risiken hat die gemeinsame Verordnung dieser sedativen Arzneimittel nur bei solchen Patienten zu erfolgen, bei denen 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 ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Herzrhythmusstörungen
Klinische Studien haben gezeigt, dass unter der Behandlung mit hochdosiertem (> 100 mg täglich) Methadon gelegentlich eine Verlängerung des QT-Intervalls auftritt und folglich ein Risiko des Auftretens von polymorpher ventrikulärer Tachykardie (Torsade de Pointes) besteht. Eine EKG-Untersuchung wird generell vor einer Methadon-Behandlung empfohlen, besonders bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung oder bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Substanzen, die potenziell die QT-Zeit verlängern.
Die EKG-Untersuchung soll 2 Wochen nach Behandlungsbeginn wiederholt werden, um die Wirkung von Methadon auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. Außerdem soll eine EKG-Untersuchung vor einer Dosiserhöhung über 50- mg/Tag und 7 Tage nach der Dosiserhöhung durchgeführt werden. Diese Empfehlungen gelten für das racemische Methadon.Levomethadon hat ein besseres kardiovaskuläres Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu racemischem Methadon und daher ein reduziertes Risiko für kardiale Arrhythmien.

Lunge und Atmung
Wie andere Opioide auch soll Levomethadon bei Patienten mit Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Cor pulmonale und bei Personen mit erheblich eingeschränkter Atemreserve, vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, Hypoxie oder Hyperkapnie mit Vorsicht eingesetzt werden. Selbst bei den üblichen therapeutischen Betäubungsmitteldosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege bis hin zum Eintritt einer Apnoe erhöht wird. Bei für solche atopische Phänomene prädisponierten Patienten kann eine Exazerbation des bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Eosinophilie auftreten.

Hirndruck
Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Betäubungsmitteln und deren Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, können bei einer Kopfverletzung oder bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck bedeutsam verstärkt werden. Darüber hinaus produzieren Opioide Nebenwirkungen, die den klinischen Verlauf von Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern können. Angesichts des Wirkprofils von Levomethadon als μ-Agonist soll seine Verwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen, und es soll nur dann eingesetzt werden, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich gehalten wird.

Weitere Hinweise
Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Applikation eines Opiat-Antagonisten lösen ein Entzugssyndrom aus.
Die Einnahme von Levomethadon durch nicht opioidtolerante Personen ist lebensgefährlich und kann zum Tod durch Atemstillstand führen. Deshalb ist durchgehend für eine sichere Aufbewahrung des Arzneimittels insbesondere außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern zu sorgen.
Levo-Methasan ist zur Substitution und ausschließlich zur oralen Einnahme bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Levo-Methasan kann zu schweren Nebenwirkungen (wie Sepsis, Phlebitis oder Lungenembolie) auch mit potentiell tödlichem Ausgang, führen.

Beikonsum
Drogen-, Alkohol- und Arzneimittelmissbrauch während der Substitutionsbehandlung können zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen führen und müssen unbedingt vermieden werden.
Gegebenenfalls 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 sollen gegebenenfalls darauf hingewiesen bzw. entsprechend überwacht werden.

- Bei Schmerzen unter einer Substitutionsbehandlung ist nach Verifizierung des somatischen Korrelats eine zusätzliche analgetische Medikation erforderlich (gegebenenfalls Betreuung über Spezialeinrichtung).
- Es wird empfohlen, bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nierenerkrankungen, schweren chronischen Lebererkrankungen oder in reduziertem Allgemeinzustand die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erkenntnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit t vor.

Die Anwendung von Levo-Methasan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Dieses Arzneimittel enthält Methyl-*para*-hydroxybenzoat und Propyl-*para*-hydroxybenzoat, welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
Dieses Arzneimittel enthält Methyl-*para*-hydroxybenzoat und Propyl-*para*-hydroxybenzoat, welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.
Dieses Arzneimittel enthält Maltitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Dieses Arzneimittel enthält Glycerol, welches Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.
Dieses Arzneimittel enthält einen Azo-Farbstoff (Tartrazin gelb E 102), welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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.

CYP3A4-Enzym-Induktoren: Methadon ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Durch Induktion von CYP3A4 nimmt die Clearance von Methadon zu und der Plasmaspiegel nimmt ab. Induktoren dieses Enzyms (Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Nevirapin, Rifampicin, Efavirenz, Amprenavir, Spironolacton, Dexamethason, Hypericum perforatum [Johanniskraut]) können den Leberstoffwechsel anregen. Zum Beispiel verringerte sich bei Patienten, die mit Methadon (35 bis 100 mg täglich) behandelt wurden, nach drei Wochen Behandlung mit täglich 600 mg Efavirenz die mittlere maximale Plasmakonzentration und AUC um 48% bzw. 57%.

Die Folgen der Enzyminduktion sind stärker ausgeprägt, wenn der Induktor nach Beginn der Behandlung mit Methadon verabreicht wird.

Entzugserscheinungen wurden als Folge einer solchen Wechselwirkung gemeldet, weshalb es notwendig sein kann, die Methadondosis zu erhöhen. Wenn die Behandlung mit einem CYP3A4-Induktor unterbrochen wird, soll die Methadondosis reduziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren: Methadon ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Durch Hemmung von CYP3A4 wird die Clearance von Methadon verringert. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Cannabinoide, Delavirdin, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Grapefruitsaft, Cimetidin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methadon führen. Eine 40 bis 100%ige Erhöhung des Verhältnisses zwischen Serumspiegel und Methadondosis wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluvoxamin berichtet. Wenn diese Arzneimittel Patienten, die Methadon erhalten, verordnet werden, soll man die Gefahr einer Überdosierung berücksichtigen.

Produkte, die den Säuregrad des Urins beeinflussen: Methadon ist eine schwache Base. Stoffe, die den Urin ansäuern (wie Ammoniumchlorid und Ascorbinsäure) können die renale Clearance von Methadon erhöhen. Patienten, die mit Methadon behandelt werden, wird empfohlen, Produkte mit Ammoniumchlorid zu meiden.

Gleichzeitige Behandlung einer HIV-Infektion: Einige Protease-Inhibitoren (Amprenavir, Nelfinavir, Abacavir, Lopinavir/Ritonavir und Ritonavir/Saquinavir) scheinen die Serumspiegel von Methadon zu verringern. Wenn Ritonavir allein verabreicht wird, wurde eine doppelte AUC von Methadon beobachtet. Die Plasmaspiegel von Zidovudin (ein Nukleosidanalogon) steigen unter Methadon-Anwendung nach oraler und intravenöser Verabreichung von Zidovudin an. Das ist deutlicher nach oraler als nach intravenöser Anwendung von Zidovudin. Diese Beobachtungen werden wahrscheinlich durch die Hemmung der Glucuronidierung von Zidovudin und der damit einhergehenden verminderten Clearance von Zidovudin verursacht. Während der Behandlung mit Methadon müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Zidovudintoxizität beobachtet werden, um die Zidovudindosis bei Bedarf zu reduzieren. Aufgrund der gegenseitigen Wechselwirkungen zwischen Zidovudin und Methadon (Zidovudin ist ein CYP3A4-Induktor) können bei gleichzeitiger Anwendung typische Opioidentzugserscheinungen (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Reizbarkeit) auftreten.

Didanosin und Stavudin: Methadon verzögert die Resorption und erhöht den First-Pass-Metabolismus von Stavudin und Didanosin, was zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stavudin und Didanosin führt.

Methadon kann die Serumspiegel von Desipramin verdoppeln.

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:

PEG-Interferon-Alpha-2a/2b
In klinischen Studien wurde die pharmakokinetische Wirkung von Methadon durch PEG-Interferon-Alpha-2a/2b nicht beeinträchtigt.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Opioidantagonisten: Naloxon und Naltrexon heben die Wirkungen von Methadon auf und lösen ein Entzugssyndrom aus. Buprenorphin kann ebenfalls Entzugserscheinungen auslösen.

Anästhetika, sedative Arzneimittel/*Hypnotika* wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (*z.B. andere Opioide*), Alkohol), Barbiturate, *Chloralhydrat und Clomethiazol, Anxiolytika, Antipsychotika, Antihistaminika der 1. Generation und trizyklische Antidepressiva):*

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko einer Sedierung,Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung soll begrenzt sein, um das Risiko einer Atemdepression zu verringern. Die Anpassung der Dosis muss daher vorsichtig vorgenommen und unter sorgfältiger Beobachtung schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antipsychotika können die sedierenden und blutdrucksenkenden Wirkungen von Methadon verstärken.

Hemmung der Peristaltik: Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und die Peristaltik hemmenden Arzneimitteln (Loperamid und Diphenoxylat) kann eine schwere Obstipation verursachen und die ZNS-dämpfende Wirkung verstärken. Opioide in Kombination mit Anticholinergika können, vor allem bei langfristiger Anwendung, eine schwere Obstipation oder Darmparalyse verursachen.

QT-Verlängerung: Methadon soll nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika (Sotalol, Amiodaron und Flecainid), Antipsychotika (Thioridazin, Haloperidol, Sertindol, Phenothiazine und Ziprasidon), Antidepressiva (Paroxetin, Sertralin) oder Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Serotonerge Arzneimittel: Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon (racemisches Gemisch von Levomethadon und Dextromethadon) mit Pethidin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern und anderen serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Trizyklischen Antidepressiva (TZA) kann ein Serotonin-Syndrom auftreten. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome beinhalten.

MAO-Hemmer: Die gleichzeitige Verabreichung von MAO-Hemmern kann zu einer verstärkten ZNS-Hemmung, ausgeprägter Hypotonie und/oder Apnoe führen. Methadon darf nicht mit MAO-Hemmern bzw. innerhalb zwei Wochen nach einer solchen Behandlung (siehe Abschnitt 4.3) verabreicht werden.

Analgetika: Bei stabil eingestellten Levomethadon-Patienten mit körperlichem Trauma, postoperativen Schmerzen oder anderweitig verursachten akuten Schmerzen, ist es möglich, dass die Analgesie durch das Substitutionsmittel unzureichend ist. Diese Patienten benötigen Analgetika, einschließlich Opioide, wie sie bei anderen Patienten mit ähnlichen Schmerzzuständen gegeben werden. Aufgrund der durch Levomethadon verursachten Opioidtoleranz sind bei Levomethadon-Patienten, die Opioide zur Behandlung akuter Schmerzen erhalten, oft etwas höhere und/oder häufigere Dosierungen erforderlich, als dies bei anderen, nicht-toleranten Patienten erforderlich ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (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 verursachen dadurch ungültige Testergebnisse.

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, was zu einer verzögerten Darstellung führt und somit einer Obstruktion des gemeinsamen Gallengangs ähneln kann.

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 Verabreichung 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 zur Substitution nur bei strenger Indikationsstellung und entsprechender Überwachung, am besten in spezialisierten Einrichtungen, angewendet werden.
Eine chronische Einnahme während der Schwangerschaft kann zur Gewöhnung und Abhängigkeit auch des Fötus sowie nach der Geburt zu Entzugserscheinungen, Atemdepression und niedrigem Geburtsgewicht beim Neugeborenen führen.

Beobachtungsstudien berichten über angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft aufgrund einer Opioidabhängigkeit mit Methadon behandelt wurden. Aufgrund von Limitationen der Studien sowie potenzieller Störfaktoren im Zusammenhang mit einer Opioidabhängigkeit (einschließlich mütterlicher, familiärer und sozioökonomischer Faktoren) kann ein kausaler Zusammenhang mit Methadon nicht beurteilt werden.

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, 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 somit Entzugssymptomen vorzubeugen. Eine Dosisreduktion bzw. 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 ungeborenen Kind sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Ungefähr 60 bis 80% der Neugeborenen müssen wegen eines neonatalen Entzugssyndroms stationär behandelt werden.
Innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Geburt kann eine Dosisanpassung (insbesondere eine Dosisreduktion) notwendig sein.

Stillzeit
Levomethadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.
Zur Entscheidungsfindung, ob das Stillen unter Levomethadon empfohlen werden kann, soll der Rat eines klinischen Spezialisten eingeholt werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, ob die Frau auf eine stabile Levomethadon-Erhaltungsdosis eingestellt ist und ob sie weiterhin eine illegale Substanz anwendet. Wenn das Stillen in Betracht gezogen wird, soll die Levomethadon- Dosis so niedrig wie möglich gewählt werden. Verschreibende Ärzte sollen stillende Frauen darauf hinweisen, ihr Kind hinsichtlich Sedierung und Schwierigkeiten beim Atmen zu beobachten und im Fall eines Auftretens sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Obwohl die Menge an Levomethadon, die in die Muttermilch übertritt, nicht zur vollständigen Unterdrückung der Entzugserscheinungen bei gestillten Säuglingen ausreicht, kann es die Schwere eines neonatalen Entzugssyndroms mildern. Falls ein Abstillen erforderlich ist, soll dieses schrittweise erfolgen, da eine plötzliche Entwöhnung die Entzugserscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

Fertilität
Methadon scheint die menschliche 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. Die Entscheidung über die Fahrtüchtigkeit trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.
Die aktive Teilnahme am Straßenverkehr wird jedoch nicht empfohlen zu Therapiebeginn, während der Dosistitration, beim Auftreten von Entzugssymptomen oder Beikonsum von beeinträchtigenden Substanzen.

4.8 Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen von Levomethadon sind in der Regel die gleichen wie bei anderen Opioiden, am häufigsten treten Übelkeit und Erbrechen auf, was bei etwa 20% der Patienten beobachtet wird, die eine ambulante Behandlung mit Methadon erhalten, und bei denen die Kontrolle der Einnahme des Arzneimittels oft unbefriedigend ist.
Die längerfristige Anwendung von Levomethadon kann zu einer Morphin-ähnlichen Abhängigkeit führen. Die Entzugssyndrome sind ähnlich denen, die mit Morphin und Heroin beobachtet werden, jedoch weniger intensiv, doch länger andauernd.
Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Levomethadon ist die Atemdepression, die während der Phase der Stabilisierung auftreten kann. Apnoe, Schock und Herzstillstand wurden berichtet.

Die im Folgenden angeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse gegliedert. Diese Reaktionen wurden häufiger bei nicht-opioidtoleranten Personen beobachtet. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert: 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).

Systemorganklasse (MedDRA)	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Bei opioidabhängigen Patienten mit chronischer Hepatitis wurde von reversibler Thrombozytopenie berichtet.
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhte Prolaktin-Spiegel bei Langzeitanwendung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Flüssigkeitsretention
	Nicht bekannt	Anorexie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Euphorie, Halluzinationen
	Gelegentlich	Dysphorie, Unruhe, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, verminderte Libido
	Nicht bekannt	Abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Sedierung
	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen, Miosis, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Drehschwindel
	Nicht bekannt	Hörverlust
Herzerkrankungen	Selten	Bradykardie, Herzklopfen, Fälle von QT-Verlängerung und Torsade de Pointes wurden berichtet, insbesondere unter hohen Methadondosen.
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Gesichtsrötung, Hypotonie
	Selten	Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Lungenödem, Verschlimmerung von Asthma, trockene Nase, Atemdepression besonders unter hohen Dosen
	Selten	Atemstillstand
	Nicht bekannt	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Obstipation
	Gelegentlich	Xerostomie, Glossitis
	Selten	Darmträgheit (Ileus)

	Nicht bekannt	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallengangdyskinesie
	Nicht bekannt	Dysfunktion des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Vorübergehender Hautausschlag, Schwitzen
	Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, anderer Hautausschlag und in sehr ungewöhnlichen Fällen blutende Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnverhaltung, antidiuretische Wirkung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Verringerte Potenz, Galactorrhoe, Dysmenorrhoe und Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Ödeme an den unteren Extremitäten, Asthenie, Ödeme, Hypothermie
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

Hinweise
Bei der langfristigen Behandlung mit Levomethadon, wie bei einer Erhaltungsbehandlung, nehmen die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Häufigkeit und Stärke graduell ab. Dennoch bleiben Obstipation und verstärktes Schwitzen 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 (v.a. Kindern) können bereits bedrohliche Intoxikationen durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen hervorgerufen werden. Bei nichttoleranten Erwachsenen ist dies ab ca. 10 mg Levomethadonhydrochlorid möglich.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern bis 5 Jahren kann dies bei Dosierungen ab ca. 0,5 mg, oder bei älteren Kindern ab ca. 1,5 mg Levomethadonhydrochlorid auftreten.

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

Symptome der Intoxikation
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 durch Bradykardie und Hypotonie. Massive Vergiftungen, besonders nach i.v.-Applikation, können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen. Es wurden Hypoglykämien berichtet. Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Methadon wurde beobachtet.

Therapie von Intoxikationen
Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z.B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierungen einzelner Opiat-Antagonisten unterscheiden sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Levomethadon langdauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (36 bis 48 Stunden), während die Opiat-Antagonisten viel kürzer wirken (1 bis 3 Stunden). Nach Abklingen der antagonistischen Wirkungen können daher Nachinjektionen erforderlich sein. Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und Volumenersatz können notwendig werden.
Bei körperlich opioidabhängigen Personen löst die Verabreichung der üblichen Dosis eines Opioidantagonisten akute Entzugserscheinungen aus. Daher soll die Anwendung eines Antagonisten bei diesen Personen möglichst vermieden werden.
Falls dies zur Behandlung einer schweren Atemdepression dennoch erforderlich ist, soll dabei mit größter Vorsicht vorgegangen werden.

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

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

Levomethadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar.

Levomethadonhydrochlorid-Entzug
Falls die verordnete Levomethadonhydrochlorid-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion im Nasenbereich, abdominale Symptome, Diarrhö, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollen sich des potentiellen Erfordernisses bewusst sein, die Dosis abzuändern, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07BC05

Wirkmechanismus
Levomethadon ist ein starker Opioid-Agonist mit Wirkungen hauptsächlich auf den μ-Rezeptor. Levomethadon hat minimale Affinität zu κ- und δ-Opioidrezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levomethadon ist das aktive Enantiomer von racemischem Methadon. Durch die Aktivierung von μ-Opioid-Rezeptoren hemmt Levomethadon die synaptische Übertragung im ZNS sowie im Plexus myentericus.
Seine pharmakologischen Wirkungen sind ähnlich wie die von Morphin. Diese Wirkungen resultieren in Analgesie, Atemdepression, Unterdrückung von Husten, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Harnretention (durch Verlangsamung der Motilität der glatten Muskeln während der Tonus erhöht wird) und Pupillenkonstriktion (Miosis). Physische Abhängigkeit und Entzugssymptome entwickeln sich langsamer als bei Morphin und Heroin. Levomethadon kann Entzugssymptome, die sich nach Absetzen anderer starker Opioide entwickeln, unterdrücken. Toleranz kann sich gegen seine Wirkungen entwickeln ausgenommen für Konstipation und Miosis.

Die Wirkung setzt 30 bis 60 Minuten nach einer oralen Dosis bzw. 10 bis 20 Minuten nach parentaler Gabe ein. Während der Wirkungseintritt nach parentaler Applikation schneller erfolgt, zeigt sich nach oraler Gabe eine längere Wirkdauer, die 6 bis 8 Stunden anhält. Die Wirkdauer kann sich auf 22 bis 48 Stunden bei physisch abhängigen Patienten und bei solchen Patienten verlängern, die wiederholt Levomethadonhydrochlorid erhalten. Nach Überdosierung können atemdepressive Effekte 36 bis 48 Stunden lang anhalten.
Die kumulativen Effekte sowie die verlängerte Elimination lassen sich durch die hohe Gewebebindung erklären.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Levomethadon ist eines der fettlöslichen Opioide und wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, es unterliegt jedoch einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 80%.

Verteilung
Levomethadon wird an Albumin und andere Plasma- und Gewebeproteine (wahrscheinlich Lipoproteine) gebunden, die Konzentrationen in der Lunge, Leber und Nieren sind wesentlich höher als im Blut. Die Pharmakokinetik von Levomethadon ist ungewöhnlich, da es in erheblichem Maß an Gewebeproteine gebunden wird und nur ein relativ langsamer Austausch aus diesem Gewebereservoir und dem Plasma stattfindet. Levomethadon wird im Schweiß ausgeschieden und lässt sich im Speichel, in der Muttermilch und im Nabelschnurblut nachweisen.

Biotransformation
Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt, wo Methadon einer N-Demethylierung unterliegt (Levomethadon wird in geringerem Ausmaß demethyliert als Dextromethadon). Bisher wurden 32 Metaboliten identifiziert, allerdings entfallen nur 2% einer verabreichten Dosis auf zwei pharmakologisch aktive Metaboliten. Der Metabolismus ist zum Teil stereoselektiv, wobei CYP2C19 bevorzugt Levomethadon metabolisiert.

Die Dauer bis zum Auftreten eines Steady-State wird in Studien als variabel angegeben und reicht von 1 Tag bis zu mehreren Wochen. Aufgrund einer Autoinduktion des CYP3A4-Metabolismus kommt es im Verlauf der Behandlung zu einer rascheren Clearance von Levomethadon.

Elimination
Die Elimination von Levomethadonhydrochlorid und seiner Metaboliten erfolgt renal und biliär. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt 25 Stunden (13 bis 47 Stunden), ist aber interindividuell sehr variabel. Bei höheren Dosen ist die renale Elimination der Hauptweg, dabei findet man nach Gabe von > 80 mg ca. 60% unverändertes Levomethadonhydrochlorid wieder. Die kumulativen Effekte sowie die verlängerte Eliminierung werden durch die hohe Gewebebindungsaffinität von Methadon erklärt. Die renale Elimination ist stark pH-abhängig und steigt mit sinkendem pH-Wert des Urins. Levomethadon und Dextromethadon haben unterschiedliche Halbwertszeiten ($t_{1/2}$ = 37,5 bzw. 28,6 Stunden). 10 bis 45% der wiedergefundenen Gesamtmenge werden biliär ausgeschieden. Auch im Schweiß sind Metaboliten nachweisbar.

Levomethadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar. Da die Ausscheidung bei Anurie ausschließlich über die Faeces erfolgt, besteht jedoch keine Kumulationsgefahr.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Chronische Toxizität
Ratten erhielten Methadonhydrochlorid oral über 80 Wochen, wobei schrittweise auf 5, 10 oder 15 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag gesteigert wurde.
Die Methadonhydrochlorid-Zufuhr induzierte einen Anstieg der N-Demethylase-Aktivität. Diese Leberveränderung wird als Adaption der Hepatozyten an den Methadonhydrochlorid-Metabolismus angesehen.

Das Auftreten plötzlicher Toxizität wurde bei gesunden Affen (6 Tiere und 6 Kontrolltiere) untersucht, die eine moderate, fixe Methadon-Dosis erhielten. Eine plötzliche und potentiell letale toxische Reaktion auf eine vorher gut tolerierte Erhaltungsdosis Methadonhydrochlorid (15 mg/kg KG/Tag) trat bei 4 von 6 Affen nach 13 bis 28 Wochen kontinuierlicher Behandlung auf. Diese Reaktion war durch starke Verhaltens- und Atemdepression gekennzeichnet. Beim Menschen wurden keine vergleichbaren Reaktionen plötzlichen Todes während kontinuierlicher Methadonhydrochlorid-Dosierung berichtet.

Die Pathogenese chronischer Leberschäden, die bei Opioidabhängigen unter Langzeit-Erhaltungstherapie mit Methadon beobachtet wurden, bleibt unsicher. Die genaue Analyse wird durch den Umstand erschwert, dass die meisten Patienten mehr als eine Substanz missbrauchen. Deshalb sind neben dem hepatotoxischen Potential von Methadon selbst verschiedene andere Faktoren für das Auftreten von Leberschäden in Betracht zu ziehen: Hepatitis-B- und -C-Infektionen und in vielen Fällen begleitender Alkohol- und mehrfacher Medikamentenmissbrauch. 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 aus den verfügbaren Daten nicht ableitbar.

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

Reproduktionstoxizität
Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg Methadon/kg/Tag zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalblase 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
Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Methyl-*para*-hydroxybenzoat
Propyl-*para*-hydroxybenzoat
Zitronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Gereinigtes Wasser

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
Methyl-*para*-hydroxybenzoat
Propyl-*para*-hydroxybenzoat
Maltitol (flüssig)
Glycerol (85%)
Hydroxyethylcellulose
Zitronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Sucralose
Pfefferminzaroma
Tartrazin gelb (E 102)
Brillantblau FCF (E 133)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
5 Jahre

Nach Anbruch der Flasche ist das Konzentrat mit Pipettenabstreifer und eingesetzter Pipette 6 Monate haltbar.

Lösungen, die mit konservierten und viskosen Verdünnungsmitteln (in frei wählbaren Verdünnungs-verhältnissen), z.B. Sirupus simplex nach ÖAB, Viskose Grundlösung (Stammzubereitung S. 20) nach dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF), Saccharosefreie Trägerlösung analog zu NRF 2.4, oder mit Aqua purificata (im Verhältnis von bis zu 1:3 (1 Teil Konzentrat und bis zu 2 Teile Aqua purificata)) verdünnt wurden, sind bei Raumtemperatur 3 Monate haltbar.

Lösungen, die mit Wasser, oder Fruchtsäften, ausgenommen Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5) (in frei wählbaren Verhältnissen) verdünnt wurden, sind bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden haltbar.
Verdünnte Lösungen in Braunglasflaschen oder vor Licht geschützt aufbewahren.

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
3 Jahre
Nach Anbruch der Flasche ist der Sirup 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch und die Anwendung

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Braunglasflasche (Typ III) mit weißem Originalitätsverschluss (Polypropylen und Polyethylen), graduierte Messpipette (Polyethylen und Polystyren) und Pipettenabstreifer (Polyethylen).
Die Messpipette hat 0,25 ml-Teilstriche (entsprechend 1,25 mg Levomethadonhydrochlorid).
Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist erhältlich in Packungen zu 100 ml, 150 ml, 300 ml und 500 ml.

Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup
Braunglasflasche (Typ III) mit weißem, kindersicherem Originalitätsverschluss (Polypropylen und Polyethylen) und graduiertem 50 ml Messbecher (Polypropylen).
Der Messbecher ist in 5 ml- und 10 ml-Markierungen (entsprechend 5 mg und 10 mg Levomethadonhydrochlorid) graduiert.
Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup ist erhältlich in Packungen zu 100 ml, 150 ml, 300 ml und 500 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Für die Take-Home-Verordnung muss das Arzneimittel mit konservierten und viskosen Verdünnungsmitteln (z.B. Sirupus simplex nach ÖAB, Viskose Grundlösung (Stammzubereitung S. 20) nach dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF), Saccharosefreie Trägerlösung analog zu NRF 2.4) in frei wählbaren Verdünnungsverhältnissen, sowie mit Aqua purificata im Verhältnis von bis zu 1:3 (1 Teil Konzentrat und bis zu 2 Teile Aqua purificata) verdünnt werden.

Für die sofortige Einnahme unter Sicht (Sichtbezug) kann das Arzneimittel mit Wasser oder Fruchtsäften, ausgenommen Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5) in frei wählbaren Verhältnissen verdünnt werden.

Die Dichte von Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat beträgt 1,00 g/ml.
Die Dichte von Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup beträgt 1,09 g/ml.

Um Verwechslungen zu vermeiden, sollen die Konzentrationen der Verdünnungen auf den verwendeten Gefäßen zur Aufbewahrung der Verdünnungen in mg/ml sowie das verwendete Verdünnungsmittel mit dem Herstellungsdatum angegeben werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN
Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen: 135968
Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup: 136024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der Erteilung der Zulassung:
Levo-Methasan 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:
28. Jänner 2015
Levo-Methasan 1 mg/ml-Sirup: 24. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION
Mai 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.