

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levomethadon Aristo 5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (19 bis 20 Tropfen) enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 4,47 mg Levomethadon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levomethadon Aristo muss individuell dosiert werden. Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Die nachfolgend empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Bei extremen Schmerzzuständen (z. B. bei Karzinomschmerz) kann hiervon abgewichen werden.

Es ist zu empfehlen, den Patienten während der Wirkungsdauer ruhen zu lassen.

Dosierung

Bei Erwachsenen werden als Einzeldosis bis zu 29 Tropfen der Lösung (dies entspricht etwa 7,5 mg Levomethadonhydrochlorid) empfohlen; in weniger schweren Fällen beginnt man mit 9 Tropfen (entsprechend etwa 2,3 mg Levomethadonhydrochlorid).

Bei nachlassender Wirkung kann die Gabe nach 4–6 Stunden wiederholt werden. Um einen kumulativen Effekt zu vermeiden, müssen jedoch im Allgemeinen die zweite und die folgenden Dosen niedriger gehalten werden als die Initialdosis.

Es wird empfohlen, als Tagesgesamtosis das 4- bis 6-Fache der Einzeldosis nicht zu überschreiten.

Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach festem Zeitplan der Vorzug zu geben.

Hinweis

Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Racemat Methadon. Es gibt Hinweise darauf, dass der Abbau von Levomethadon bei Gabe von Methadonracemat verstärkt erfolgt, sodass dieses Verhältnis möglicherweise verschoben wird. Dies ist bei der Dosierung zu berücksichtigen.

Besondere Patientengruppen

Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter sowie bei Patienten mit Nierenerkrankungen, schweren chronischen Lebererkrankungen oder in reduziertem Allgemeinzustand die Dosierung zu verringern.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern muss vorsichtig dosiert werden. Kinder im 2. bis 5. Lebensjahr erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 Tropfen (entsprechend etwa 0,25 bis 0,5 mg Levomethadonhydrochlorid), ältere Kinder 2 bis 5 Tropfen (entsprechend etwa 0,5 bis 1,3 mg Levomethadonhydrochlorid).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die angegebene Dosierung gilt hinsichtlich der Tropfenanzahl nur bei senkrechter Haltung des Tropfbehältnisses.

Levomethadon Aristo Tropfen sind gebrauchsfertig und können mit Speisen und Getränken, z. B. Orangensaft gemischt werden.

Behandlungsziele und Unterbrechung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Levomethadon Aristo sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele umfasst. Während der Behandlung sollte ein regelmäßiger Kontakt zwischen Arzt und Patient bestehen, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierung anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Levomethadon nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Levomethadon Aristo darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Im ersten Drittel der Schwangerschaft darf Levomethadon Aristo nicht, im zweiten und dritten Trimenon nicht dauerhaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen darf Levomethadon Aristo nicht angewendet werden.

Während der Behandlung mit Levomethadon Aristo dürfen keine Narkotikaantagonisten oder Agonisten/Antagonisten (z. B. Pentazocin und Buprenorphin) angewendet werden, außer zur Behandlung einer Überdosierung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Strenge Indikationsstellung und besondere ärztliche Überwachung sind erforderlich bei

- 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
 - Abhängigkeit von Opioiden
 - akuten abdominalen Krankheitszuständen
- Die Behandlung mit Levomethadon Aristo 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 bis zur exakten Diagnosestellung besonders engmaschig überwacht werden.
- Säuglingen, Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren.

Lunge und Atmung

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

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

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

Bei für solche atopischen Phänomene prädisponierten Patienten kann eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

Hirndruck

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

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Levomethadon ist ein Opioid-Analgetikum und birgt selbst ein hohes Suchtpotenzial. Es hat eine lange Halbwertszeit und kann daher akkumulieren.

Eine Einzeldosis, die die Symptome lindert, kann bei wiederholter täglicher Einnahme zu einer Akkumulation und möglicherweise zum Tod führen.

Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

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

Bei der Behandlung von Schmerzen kann die wiederholte Einnahme von Levomethadon Aristo zu einer Opioidgebrauchsstörung (OUD) führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln.

Vor Beginn der Behandlung mit Levomethadon Aristo und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zum Absetzen des Arzneimittels vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Levomethadon Aristo 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.

Bei abruptem Absetzen sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon Aristo und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Levomethadon Aristo

zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA – central sleep apnoea) 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.

Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Alkohol

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

Herzkrankungen

Die Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhythmusstörungen, muss mit äußerster Vorsicht erfolgen.

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 von Levomethadon 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.

Nebenniereninsuffizienz

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

Opiode 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.

Weitere Hinweise

Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter sowie bei Patienten mit Nierenerkrankungen, schweren chronischen Lebererkrankungen oder in reduziertem Allgemeinzustand die Dosierung zu verringern.

Hypoglykämie

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

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhormonspiegeln und erhöhten Prolaktinspiegeln verbunden sein. Die Symptome beinhalten verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Dopinghinweis

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

Levomethadon Aristo enthält Natrium und Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Levomethadon Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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.

Folgende Kombinationen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

- Bei Anwendung mit MAO-Hemmern 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 (Ausnahme: Therapie einer Levomethadonintoxikation).

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

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

- stark wirkenden Analgetika (auch anderen Opiaten)
- Alkohol (siehe Abschnitt 4.4)
- Phenothiazinderivaten
- Barbituraten und anderen Schlafmitteln bzw. Narkosemitteln (Anästhetika)
- trizyklischen Antidepressiva.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gabapentinoide

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

Cannabidiol

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

Serotonerge Arzneimittel

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

Die Wirkung von Levomethadon kann verstärkt werden durch Antihypertensiva, wie z. B.

- Reserpin
- Clonidin
- Urapidil
- Prazosin.

Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Levomethadon in der Leber (Cytochrom-P450-[CYP]-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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, wie z. B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin)
- Ciprofloxacin.

Beim Menschen wird Levomethadon über mehrere CYP-Isoenzyme N-demethyliert, hauptsächlich unter Beteiligung von CYP-3A4, CYP2B6, CYP2C19 und CYP2D6. Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Levomethadon in der Leber fördern (Enzyminduktoren), 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon und Metamizol, einem Induktor metabolisierender Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, kann eine Reduktion der Plasmakonzentration von Levomethadon mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Levomethadon Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht 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

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

Epidemiologische Studien zum Risiko für Fehlbildungen bei Kindern, die *in utero* Methadon ausgesetzt waren, sind widersprüchlich und berücksichtigen nicht die verschiedenen Verzerrungseffekte. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Methadon bei Schwangeren und einem Risiko für angeborene Fehlbildungen wurde bisher nicht bewiesen.

Eine Anzahl von Studien am Menschen hat gezeigt, dass der Gebrauch von Methadon während der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Entbindung hat. Kinder methadonsubstituierter Mütter hatten ein vergleichsweise geringeres Geburtsgewicht und einen geringeren Kopfumfang als nicht drogenexponierte Kinder. Entzugssymptome traten bei 56 von 92 Neugeborenen methadonsubstituierter Mütter auf. Weiterhin wurden eine erhöhte Inzidenz von Otitis media beobachtet sowie neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistiger und motorischer Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien. Ein Zusammenhang mit erhöhtem SIDS (sudden infant death syndrome) wird angenommen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Im ersten Trimenon darf Levomethadon in der Schmerztherapie nicht angewendet werden. Während der späteren Schwangerschaft muss eine chronische Einnahme vermieden werden, da diese zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim ungeborenen Kind sowie nach der Geburt zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen kann. Levomethadon passiert die Plazentaschranke.

Levomethadon kann – vor oder während der Geburt gegeben – die Kontraktionsfähigkeit des Uterus hemmen und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen. Das Neugeborene ist deshalb so lange zu überwachen, bis keine wesentliche Atemdepression mehr zu erwarten ist (wenigstens jedoch 6 Stunden). Je nach klinischem Bild wird bei ihm die Gabe von Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) empfohlen.

Stillzeit

Levomethadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

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

Levomethadon sollte während der Stillzeit nicht zur Schmerztherapie angewendet werden.

Zur Entscheidungsfindung, ob das Stillen unter Levomethadon empfohlen werden kann, sollte der Rat eines klinischen Spezialisten eingeholt werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, ob die Frau auf eine stabile Levomethadon-Erhaltungsdosis eingestellt ist und ob sie weiterhin eine illegale Substanz anwendet. Wenn das Stillen in Be-

tracht gezogen wird, sollte die Levomethadon-Dosis so niedrig wie möglich gewählt werden.

Verschreibende Ärzte sollten stillende Frauen darauf hinweisen, ihr Kind hinsichtlich Sedierung und Schwierigkeiten beim Atmen zu beobachten und im Fall eines Auftretens sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Obwohl die Menge an Levomethadon, die in die Muttermilch übertritt, nicht zur vollständigen Unterdrückung der Entzugerscheinungen bei gestillten Säuglingen ausreicht, kann es die Schwere eines neonatalen Entzugssyndroms mildern. Falls ein Abstillen erforderlich ist, sollte dieses schrittweise erfolgen, da eine plötzliche Entwöhnung die Entzugerscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

Fertilität

Von D,L-Methadon (das Racemat von Levomethadon) ist bekannt, dass es bei männlichen Patienten zu einer Beeinträchtigung der Sexualfunktion führt. So waren bei 29 Männern unter Substitutionstherapie mit Methadon das Ejakulatvolumen sowie die Seminalvesikel- und Prostatasekretion um über 50 % reduziert verglichen mit 16 Heroinabhängigen und 43 Kontrollpersonen.

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

Levomethadon Aristo kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Die Entscheidung über die Fahrtüchtigkeit trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungsveränderungen (meist Euphorie, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderung der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. des Entscheidungsverhaltens und Wahrnehmungsvermögens, wie Verwirrtheit, Desorientiertheit)

Nicht bekannt: Abhängigkeit

Levomethadon zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (d. h. abhängig von Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel und Kopfschmerzen sowie insbesondere nach i.v. Injektion Nebenwirkungen vagotroper Art wie Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Schluckauf, Bronchospasmus, Spasmen der glatten Muskulatur, Blasenentleerungsstörungen und Verstopfung. Ein charakteristisches Begleitsymptom sind enge Pupillen. Ein Begleiteffekt bei längerfristiger Gabe ist vermehrtes Schwitzen.

Selten: Exzitationszustände

Nicht bekannt: zentralnervöse Nebenwirkungen wie Sedierung (Müdigkeit, Mattigkeit, Benommenheit), Atemdepression; zerebrale Krampfanfälle, insbesondere bei Gabe hoher Dosen

Eine Atemdepression kann lebensbedrohlich werden (Atemstillstand). Sie ist insbesondere dann zu befürchten, wenn zu hohe Levomethadondosen oder gleichzeitig andere atemdepressive Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Herzkrankungen

Gelegentlich: klinisch relevanter Herzfrequenzabfall (Bradykardie)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: klinisch relevanter Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: nicht kardiogenes Lungenödem bei intensivmedizinisch behandelten Patienten

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Urtikaria und Juckreiz

Bei der Anwendung von hoch dosiertem Levomethadon in der Substitutionstherapie sind zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen berichtet worden, die auch bei niedrigerer Dosierung in der Schmerztherapie nicht ausgeschlossen werden können:

- Appetitlosigkeit
- Schläflosigkeit, Unruhe
- Sehstörungen
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Herzstillstand
- Sickerblutungen (Hämorrhagie), orthostatische Hypotonie, Einschränkung der Kreislauffunktion
- Gallenwegskrämpfe
- Hautausschlag
- verminderte Harnmenge
- Schwächeanfälle, Ödeme
- 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 durch niedrige Dosen lebensbedrohliche Intoxikationen hervorgerufen werden. Bei Kindern bis 5 Jahre ist dies ab ca. 0,5 mg, bei älteren Kindern ab ca. 1,5 mg und bei nicht opiatoleranten Erwachsenen ab ca. 10 mg Levomethadonhydrochlorid möglich.

Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und Symptome einer übermäßigen Levomethadonwirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Levomethadon wurde beobachtet.

Es wurden Hypoglykämien berichtet.

Weitere Zeichen einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit mit Tendenz zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und manchmal Bradykardie und Hypotension. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z. B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierung einzelner Opiatantagonisten unterscheidet sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Levomethadon lang dauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (bis zu 75 Stunden), während die Opiatantagonisten viel kürzer wirken (1 bis 3 Stunden). Nach Abklingen der antagonistischen Wirkungen können daher Nachinjektionen erforderlich sein. Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und Volumenersatz können notwendig werden.

Bei oraler Levomethadonvergiftung darf eine Magenspülung erst nach Antagonisierung durchgeführt werden. Ein Schutz der Atemwege durch Intubation ist sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Auflösen 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: Analgetika, Opioide, Diphenylpropylamin-Derivate, ATC-Code: N02AC06

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

Levomethadon ist das R(-)-Enantiomer von Methadon. Das S(+)-Enantiomer besitzt nur 1/50 der analgetischen Wirkung des R(-)-Enantiomers. Die analgetische Wirkdauer schwankt wie die des Morphins zwischen 4 und 6 Stunden. Außer der Analgesie induziert Levomethadon eine lang anhaltende Atemdepression, die nach 4 Stunden am ausgeprägtesten ist und bis zu 75 Stunden andauern kann.

Neben weiteren klassischen Opioideffekten wie Sedierung, Euphorie und Miosis gehören Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion und Antidiurese zu den pharmakologischen Effekten von Levomethadon. Nach längerer Einnahme bewirkt Levomethadon auch eine Abhängigkeit, die der von Heroin und Morphin vergleichbar ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Bei täglicher Dosierung von 30 mg oral stellt sich ein Steady State des Plasmaspiegels für Levomethadon nach 4 bis 5 Tagen ein. Das Verteilungsvolumen von Methadon beträgt initial 50 bis 100 l und im Steady State 500 l. Das bedeutet, dass sich die stark lipophile Substanz in beträchtlicher Menge in peripherem Gewebe, Fett, Muskulatur und Haut anreichert. Die Serumproteinbindung liegt bei ca. 85 %. Vornehmlich wird an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

Levomethadon tritt in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke. Die Nabelschnurblutkonzentration ist geringer als die Plasmakonzentration der Mutter. Zwischen den maternalen Plasma-/Nabelschnurblutkonzentrationen und den Werten der Amnionflüssigkeit besteht keine Korrelation.

Biotransformation

Levomethadon unterliegt einer N-Demethylierung durch CYP-Isoenzyme, unter anderem unter Beteiligung von CYP3A4, 2D6, 2B6 und 2C19.

Von Methadon wurden bisher 32 Metaboliten identifiziert. Es entfallen allerdings nur 2 % der verabreichten Dosis auf zwei pharmakologisch aktive Metaboliten. Methadon und seine Metaboliten reichern sich vor

allem in Lunge, Leber, Niere, Milz und Muskulatur an.

Elimination

Die Elimination von Methadon und seinen Metaboliten erfolgt sowohl renal als auch biliär. Die stark vom pH-Wert abhängige renale Elimination ist bei höheren Dosen der Hauptweg, wobei nach Gabe von mehr als 160 mg ca. 60 % als unverändertes Methadon auftreten. Biliär werden 10 bis 45 % der wiedergefundenen Gesamtmenge ausgeschieden.

Die terminale Plasmahalbwertszeit unterliegt starken individuellen Schwankungen (14 bis 55 Stunden). Sie ist verlängert bei längerer während der Einnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Zur akuten Toxizität beim Menschen siehe Abschnitt 4.9.

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
 Betainhydrochlorid zur pH-Einstellung

Glycerol 85 %
 Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate
 Nach Anbruch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Flaschen (Glasart III) mit einem kindergesicherten Verschluss.

Packungsgrößen:

20 ml (1 Tropfbehältnis zu 20 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung
 100 ml (5 Tropfbehältnisse zu je 20 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

97353.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 25. August 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 09. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

08/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin