

### 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung enthält 1,5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (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

##### Dosierung

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

Es wird empfohlen, den Patienten während der Wirkungsdauer des Arzneimittels ruhen zu lassen.

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

Bei nachlassender Wirkung kann nach 4–6 Stunden eine weitere Dosis eingenommen werden. Um einen kumulativen Effekt zu vermeiden, müssen jedoch die zweite und jede weitere Dosis niedriger sein als die Initialdosis.

Die Tagesgesamtdosis sollte das 4- bis 6-Fache einer Einzeldosis nicht überschreiten.

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

##### Hinweis:

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

##### Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter die Dosis zu verringern.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder schweren chronischen Lebererkrankungen die Dosis 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 0,5 bis 1,3 mg Levomethadonhydrochlorid).

##### Art der Anwendung

Levomethadon Aristo ist zum Einnehmen.

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

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

Levomethadon Aristo darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

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

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

Strenge Indikationsstellung und besondere ärztliche Überwachung sind erforderlich bei:

- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden oder 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
- mittelschwerer 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 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

Levomethadon Aristo sollte 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 können eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

##### Hirndruck

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

##### Abhängigkeitspotenzial

Levomethadon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial, d. h., es kann Sucht erzeugen. Längere und wiederholte Anwendung führen zu psychischer und physischer Abhängigkeit sowie Toleranz. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko psychischer und physischer Abhängigkeit deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten. Bei abruptem Absetzen sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

##### 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).

#### Herzkrankungen

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

Unter  $\mu$ -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 ist vor einer Dosiserhöhung die Anfertigung eines EKGs sowie eine zumindest jährliche EKG-Kontrolle angeraten. Im Fall von ungeklärten Synkopen soll an die Möglichkeit einer kardialen Ursache gedacht werden. Bei jeder Änderung zusätzlicher Medikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall beeinflussender Interaktion berücksichtigt werden.

#### Dopingkontrollen

Die Anwendung von Levomethadon Aristo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Levomethadon Aristo als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Levomethadon und anderen Arzneimitteln bzw. Substanzen müssen folgende Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Die Anwendung von MAO-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioidanwendung (z. B. Pethidin) kann zu lebensbedrohlichen, in ihrer Symptomatik sowohl depressorischen als auch

exzitatorischen Wirkungen auf Zentralnervensystem, Atmung und Kreislauffunktion führen. Solche Reaktionen sind auch für Levomethadon nicht auszuschließen.

- Pentazocin und Buprenorphin (Ausnahme: Therapie einer Levomethadonintoxikation)

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

- stark wirkenden Analgetika (auch anderen Opiaten);
- Alkohol;
- Phenothiazinderivaten;
- Benzodiazepinen;
- Barbituraten und anderen Schlafmitteln/Narkosemitteln; und
- 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).

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 System) hemmen, kann die Plasmakonzentration von Levomethadon erhöht bzw. die Wirkdauer verlängert werden, wie z. B. durch

- Cimetidin;
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol);
- Makrolidantibiotika;
- Antiarrhythmika;
- Kontrazeptiva;
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, z. B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin);
- Ciprofloxacin.

Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Levomethadon in der Leber fördern, kann die Plasmakonzentration von Levomethadon verringert bzw. die Wirkdauer verkürzt werden, wie z. B. durch

- Carbamazepin;
- Phenobarbital;
- Phenytoin;
- Rifampicin;
- Johanniskraut;
- Spironolacton;
- Fusicinsäure;
- Flunitrazepam;
- Efavirenz;
- Nevirapin;
- Nelfinavir;
- Ritonavir;

- Amprenavir.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Levomethadon wurden erniedrigte (Didanosin und Stavudin) oder erhöhte (Zidovudin) Plasmakonzentrationen von antiretroviralen Arzneimitteln beschrieben, während die Plasmakonzentration von Levomethadon unverändert blieb. Für diese Patienten ist eine engmaschige Überwachung auf adäquates klinisches Ansprechen bzw. auf Anzeichen einer Toxizität erforderlich.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Levomethadon bei schwangeren Frauen vor. Levomethadon passiert die Plazentaschranke.

Tierexperimentelle Studien liefern Hinweise für eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Vor der Anwendung bei schwangeren Frauen sollte eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen aufgrund der möglichen Nebenwirkungen für den Fötus und das Neugeborene. Diese beinhalten Atemdepression, geringes Geburtsgewicht, Neugeborenen-Entzugssyndrom, erhöhte Rate von SIDS (sudden infant death syndrome; plötzlicher Kindstot) und erhöhte Rate von Totgeburten. Levomethadon wurde jedoch nicht mit angeborenen Missbildungen in Verbindung gebracht.

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 die Gabe von Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) beim Neugeborenen empfohlen.

#### Stillzeit

Levomethadon tritt in die Muttermilch über. Da die Effekte auf den Säugling nicht ausreichend untersucht sind, sollte Levomethadon während der Stillzeit nicht angewendet werden. Bei einmaliger Anwendung von Levomethadon ist eine Unterbrechung des Stillens jedoch in der Regel nicht erforderlich.

#### Fertilität

Levomethadon scheint beim Menschen die weibliche Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen.

Studien an Männern auf Methadon-Erhaltungstherapie haben gezeigt, dass Methadon die Serum-Testosteronspiegel reduziert

und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Die Spermienzahl methadonbehandelter Männer war doppelt so hoch wie die der Kontrollen. Dies spiegelt jedoch den Mangel an Verdünnung mit Samenflüssigkeit wider.

#### 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	(≥ 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)

#### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Schock.

#### 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).

Levomethadon zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (d. h. abhängig von Persönlichkeit und Medikationsdauer) 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 Medikamente (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

#### Herzkrankungen

Gelegentlich: klinisch relevanter Herzfrequenzabfall (Bradykardie).

#### Gefäßkrankungen

Gelegentlich: klinisch relevanter Blutdruckabfall.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: nicht kardiogenes Lungenödem bei intensivmedizinisch behandelten Patienten.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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
- Schlaflosigkeit, Unruhe
- Sehstörungen
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Herzstillstand
- Sickerblutungen (Hämorrhagie), orthostatische Hypotonie, Einschränkung der Kreislauffunktion
- Gallenwegskrämpfe
- Hautausschlag
- verminderte Harmenge
- Schwächeanfälle, Ödeme
- Flush

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Insbesondere bei nicht opiatoleranten Personen (vor allem Kinder) können bereits durch niedrige Dosen lebensbedrohliche Intoxikationen hervorgerufen werden. Bei Kindern bis 5 Jahren ist dies ab ca. 0,5 mg,

bei älteren Kindern ab ca. 1,5 mg und bei 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.

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

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

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

Levomethadon ist nicht dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode, 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 beträgt wie bei Morphin 4 bis 6 Stunden.

Zusätzlich zu seiner analgetischen Wirkung 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, Blutdruckabfall, 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 anfängliche Verteilungsvolumen von Methadon beträgt 50 bis 100 l und 500 l im Steady State. 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 angewendeten 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 währender Einnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute und chronische Toxizität:

Nach akuter Intoxikation tritt Tod durch Atemstillstand ein. Die LD<sub>50</sub>-Werte von Levomethadon nach i.v. Gabe betragen bei der Maus 13,6 bis 28,7 mg/kg und bei der Ratte 8,7 mg/kg.

Die wichtigsten Zielorgane bei Labortieren nach subchronischer und chronischer Verabreichung waren das Atemsystem (Atemdepression) und die Leber (erhöhte SGTP-Spiegel, 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 schwaches 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 (bis zu 38 mg/kg/Tag) Männchen zeigten eine erhöhte neonatale Sterblichkeit (bis zu 74 %).

Der Nachwuchs methadonabhängiger Rattenweibchen wies 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  
Glycerol 85 %  
Natriumhydroxid  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate  
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

### 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

97353.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25.08.2017

## 10. STAND DER INFORMATION

08/2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig  
Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin