

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levomethadon Aristo 7,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 6,7 mg Levomethadon als 7,5 mg Levomethadonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis fast weiß, längliche Tablette, 12 x 5,5 mm, mit Bruchkerben auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levomethadon 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 von den Dosen abgewichen werden.

Es wird empfohlen, den Patienten während der Wirkdauer von Levomethadon ruhen zu lassen.

Dosierung

Erwachsene

Bei Erwachsenen wird eine Einzeldosis von 7,5 mg Levomethadonhydrochlorid empfohlen.

In bestimmten Fällen kann die Anfangsdosis 2,5 mg Levomethadonhydrochlorid betragen.

Bei nachlassender Wirkung kann nach 4 bis 6 Stunden eine erneute Gabe erfolgen. Um einen kumulativen Effekt zu vermeiden, müssen im Allgemeinen die zweite und die folgenden Dosen niedriger gehalten werden als die Anfangsdosis.

Es wird empfohlen, als Tagesgesamtdosis 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 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 muss bei der Dosierung berücksichtigt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, bei älteren Patienten, die Dosis zu verringern.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Es wird empfohlen bei Patienten mit Nierenerkrankungen, oder schweren chronischen Lebererkrankungen die Dosis zu verringern.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levomethadon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

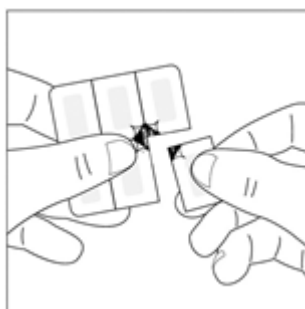
Art der Anwendung

Levomethadon Aristo ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden (z. B. ½ Glas Wasser).

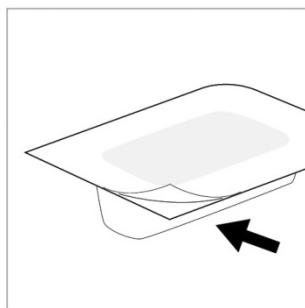
Anleitung zum Öffnen der Blisterpackung

Wenn dieses Arzneimittel in kindergesicherten perforierten Peel-off-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen verpackt ist, können die Tabletten nicht durch die Blisterpackung gedrückt werden. Bitte beachten Sie die folgende Anleitung zum Öffnen der Blisterpackung:

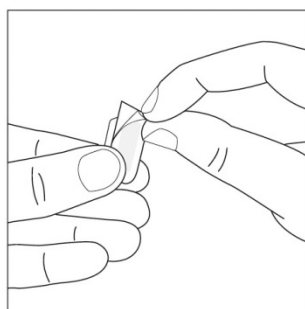
1. Trennen Sie eine Einzeldosis an der Perforation von der Blisterpackung ab.



2. Hierdurch wird ein unversiegelter Bereich zugänglich, der sich an der Stelle befindet, an der sich die Perforationslinien gekreuzt haben.



3. Ziehen Sie an der unversiegelten „Lasche“ die Deckfolie ab.



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Im ersten Drittel der Schwangerschaft darf Levomethadon nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen.

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 eine besonders engmaschige 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
 - Hypothyreose
 - 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 kann, wie bei anderen μ -Agonisten auch, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Deshalb sollten Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Behandlung engmaschig überwacht werden, bis eine genaue Diagnose feststeht.
- Säuglingen, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Lunge und Atmung

Levomethadon 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 Dosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege erhöht wird, was zu Apnoe führen kann.

Bei Patienten mit atopischer Prädisposition können eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, Hautausschläge und

Levomethadon Aristo 7,5 mg Tabletten

ARISTO
Pharma GmbH

Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

Hirndruck

Die atemdepressorische Wirkung von Opioiden und ihre Eigenschaft, den Liquordruck zu erhöhen, kann bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck klinisch relevant verstärkt werden. Angesichts des Wirkprofils von Levomethadon als μ -Agonist sollte seine Anwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen und nur dann, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich gehalten wird.

Abhängigkeitspotenzial

Levomethadon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial und kann Sucht erzeugen. Bei längerem Gebrauch entwickelt sich eine psychische und physische 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 Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung 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).

Herzerkrankungen

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

Unter Behandlung mit μ -Opiatrezeptoragonisten muss mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und folglich mit dem Auftreten einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de Pointes) gerechnet werden.

Grundsätzlich 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 durchzuführen, um die Wirkung von Levomethadon auf

das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. Ebenso ist es ratsam, vor einer Dosiserhöhung ein EKG durchzuführen sowie mindestens einmal pro Jahr eine EKG-Kontrolle. Im Fall von ungeklärten Synkopen sollte an die Möglichkeit einer kardialen Ursache gedacht werden. Bei jeder Änderung der Begleitmedikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall-beeinflussender Interaktion berücksichtigt werden.

Nebenniereninsuffizienz

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 sein.

Hypoglykämie

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

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhormon-Spiegeln und erhöhten Prolaktinspiegeln verbunden sein. Zu den Symptomen gehören verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Dopingkontrollen

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

Levomethadon Aristo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 folgenden Abschnitt beschriebenen Wechselwirkungen eine Dosisanpassung von Levomethadon und/oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erforderlich.

Folgende Kombinationen sind kontraindiziert (siehe 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)

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 (einschließlich anderer Opiate)
- Alkohol
- Phenothiazinderivaten
- Benzodiazepinen
- Barbituraten und anderen Schlafmitteln/ Narkosemitteln
- 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).

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 (SNRIs) und Trizyklischen Antidepressiva (TZA) kann ein Serotonin-Syndrom auftreten. Zu den Symptomen eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome gehören.

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, z. B. durch

- Cimetidin
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol)
- Makrolidantibiotika
- Antiarrhythmika
- Kontrazeptiva
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (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, 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 CYP-2B6 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.

Eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich der klinischen Symptome einer Überdosierung, Unterdosierung bzw. Entzugssymptomen und eine entsprechende Dosisanpassung wird empfohlen, wenn:

- Levomethadon zusammen mit Arzneimitteln oder Wirkstoffen angewendet wird, die durch Leberenzyme metabolisiert werden;
- Levomethadon zusammen mit Arzneimitteln oder Wirkstoffen angewendet wird, die die Proteinbindung beeinflussen (Levomethadon wird überwiegend an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden, siehe Abschnitt 5.2);
- Arzneimittel oder Wirkstoffe, die die oben erwähnten Wirkungen hervorrufen, abgesetzt werden.

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

Levomethadon wurde nicht ausreichend untersucht. Zur Bewertung können Erkenntnisse aus der Anwendung von D,L-Methadon in der Substitutionstherapie herangezogen werden.

Eine Anzahl von Studien am Menschen hat gezeigt, dass die Anwendung von Methadon während der Schwangerschaft nicht zu einem signifikanten Anstieg kongenitaler Anomalien führt und 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. Darüber hinaus wurden

eine erhöhte Inzidenz von Otitis media beobachtet, sowie neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistige und motorische Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien. Ein Zusammenhang mit erhöhtem SIDS (sudden infant death syndrome, plötzlicher Kindstod) wird angenommen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Levomethadon kann – vor oder während der Geburt gegeben – die Kontraktionsfähigkeit des Uterus hemmen und das Risiko für das Auftreten einer neonatalen Atemdepression erhöhen. Das Neugeborene ist deshalb so lange zu überwachen, bis eine wesentliche Atemdepression ausgeschlossen werden kann (wenigstens jedoch 6 Stunden). Je nach klinischem Bild kann die Gabe von Opioidantagonisten (z. B. Naloxon) erforderlich sein.

Stillzeit

Levomethadon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Zur Entscheidungsfindung, ob das Stillen unter Levomethadon empfohlen werden kann, sollte der Rat eines klinischen Spezialisten eingeholt werden. Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, 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, sollte die Levomethadon-Dosis so niedrig wie möglich sein. Verordnende 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 ausgeschieden wird, nicht zur vollständigen Unterdrückung der Entzugssymptome 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 Entzugssymptome beim Säugling verstärken könnte.

Fertilität

Eine Beeinträchtigung der Sexualfunktion bei männlichen Patienten, die D,L-Methadon erhalten, ist eine bekannte Nebenwirkung des Wirkstoffs. So war bei 29 Männern unter Substitutionstherapie mit Methadon die Sexualfunktion deutlich beeinträchtigt. Bei ihnen waren 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

Auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung kann Levomethadon das Reaktions-

vermögen 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

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).

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, Kopfschmerzen und Nebenwirkungen vagotroper Art (insbesondere nach i.v. Injektion) wie Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Schluckauf, Bronchospasmus, Spasmen der glatten Muskulatur, Blasenentleerungsstörungen und Verstopfung. Ein charakteristisches Begleitsymptom sind verengte Pupillen. Ein Begleiteffekt bei längerfristiger Anwendung ist vermehrtes Schwitzen.

Selten: Exzitationszustände

Nicht bekannt: Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Sedierung (Müdigkeit, Mattigkeit, Benommenheit), Atemdepression, zerebrale Krampfanfälle, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen.

Eine Atemdepression kann lebensbedrohlich werden (Atemstillstand). Das Risiko für

Levomethadon Aristo 7,5 mg Tabletten

ARISTO
Pharma GmbH

Atemdepression ist vor allem dann erhöht, wenn zu hohe Levomethadondosen oder gleichzeitig andere atemdepressive Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Herzerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich

bis häufig: Urtikaria, 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:

- Anorexie
- Schlaflosigkeit, Unruhe
- Sehstörungen
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Herzstillstand
- Sickerblutungen, orthostatische Hypotonie, Einschränkung der Kreislaufunktion
- Gallenwegskrämpfe
- Hautausschlag
- verminderte Harnmenge
- Asthenie, 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

Insbesondere bei vorher nicht mit Opioiden behandelten Personen (vor allem Kinder) können bereits durch niedrigere Dosen als solche, die üblicherweise in der Substitutionsbehandlung angewendet werden, bedrohliche 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 vorher nicht mit Opioiden behandelten Erwachsenen ab ca. 10 mg Levomethadonhydrochlorid möglich.

Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Levomethadon-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und

möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

Es wurden Hypoglykämien berichtet.

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

Es sind unverzüglich Notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen einzuleiten (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 Wirkung von Opiatantagonisten viel kürzer ist (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. Besonders wichtig ist ein Schutz der Atemwege durch Intubation, sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Auslösen von Erbrechen möglich). Bei der Behandlung 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

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

Levomethadon ist das R(–)-Enantiomer von Methadon. Das S(+)-Enantiomer besitzt nur 1/50 der analgetischen Wirkung des R(–)-Enantiomers. Die analgetische Wirkdauer schwankt wie die des Morphins zwischen 4 und 6 Stunden. Außer der Analgesie induziert Levomethadon eine langanhaltende 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 Wirkungen 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 einer Lösung beträgt im Mittel etwa 82 %.

Bioverfügbarkeit

In einer Studie mit 34 Probanden zur relativen Bioverfügbarkeit konnte die Bioäquivalenz zwischen Tabletten (5 mg) und 1 ml einer Lösung zum Einnehmen (mit 5 mg/ml Levomethadonhydrochlorid) hinsichtlich der Rate (C_{max}) und des Ausmaßes der Resorption (AUC_{0-72h}) bestätigt werden. Die Ergebnisse sind auf die 2,5 mg-, 20 mg- und 30 mg-Tabletten übertragbar.

Verteilung

Bei Langzeitbehandlung stellt sich ein pharmakokinetisches Fließgleichgewicht (Steady State) zwischen Resorption, Verteilung und Elimination nach 4 bis 5 Tagen ein. Der Wirkstoff zeigt ein relativ großes Verteilungsvolumen zwischen 3 und 4 l/kg. Das bedeutet, dass sich die stark lipophile Substanz in beträchtlicher Menge in peripherem Gewebe, Fett, Muskulatur und Haut anreichert. Die Serumproteinbindung liegt bei ca. 85 %. Vornehmlich wird an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

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

Biotransformation

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

Von Methadon wurden bisher 32 Metaboliten identifiziert. Es entfallen allerdings nur 2 % der 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 Levomethadon 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 Einnahme, in höherem Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

Levomethadon ist nicht dialysierbar. Bei Anurie besteht jedoch 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 Versagen der Atmung ein. Die LD₅₀-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 Gabe waren das Atemsystem (Atemdepression) und die Leber (erhöhte Alanin-Aminotransferase-Aktivität, hepatozelluläre Hypertrophie, zytoplasmatische Veränderungen der Eosinophilen).

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 wurde 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 einem reduzierten Gewicht von Prostata, Seminalvesikel und Testes. Die Nachkommen methadon-behandelter 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

Mikrokristalline Cellulose
 Stärkehydrolysat (7,8–9,2 %)
 Mannitol (Ph. Eur.)
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

HDPE-Flaschen

Nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Peel-off- oder Durchdrück-Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC//Al) mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 und 100 Tabletten.

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen mit 28, 56, 98, 100 und 250 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

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. ZULASSUNGSNUMMERN

2203449.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 06.05.2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
 Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin