

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levomethadon-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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-neuraxpharm ist zum Einnehmen.

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

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

**Behandlungsziele und Unterbrechung der
Behandlung**

Vor Beginn der Behandlung mit Levomethadon-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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.

Im ersten Drittel der Schwangerschaft darf Levomethadon-neuraxpharm 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-neuraxpharm nicht angewendet werden.

Narkotikaantagonisten oder andere Agonisten/Antagonisten (z. B. Pentazocin und Buprenorphin) dürfen, außer zur Behand-

lung 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-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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 μ -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.

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. Wie bei anderen Opioiden können sich bei wiederholter Anwendung von Levomethadon Toleranz, physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Bei abruptem Absetzen sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei der Behandlung von Schmerzen kann die wiederholte Einnahme von Levomethadon-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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-neuraxpharm kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben.

Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört

auch die Überprüfung der gleichzeitigen Einnahme von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA – central sleep apnea) und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Einnahme von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Levomethadon-neuraxpharm 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-neuraxpharm 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 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 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.

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 beinhalten.

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

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

Hypoglykämie

Im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder 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).

Weitere Hinweise

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

Dopingkontrollen

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

Levomethadon-neuraxpharm enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

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

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.

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 Levomethadon-intoxikation).

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,
- 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, Ketocozazol, Voriconazol, Fluconazol)
- Makrolidantibiotika
- Antiarrhythmika
- Kontrazeptiva
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, z. B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin)
- Ciprofloxacin

Serotonerge Arzneimittel:

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

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

- Carbamazepin
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Rifampicin
- Johanniskraut
- Spironolacton
- Fusidinsäure
- Flunitrazepam
- Efavirenz
- Nevirapin
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir

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.

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.

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.

Eine Anzahl von Studien am Menschen hat gezeigt, dass der Gebrauch von Methadon während der Schwangerschaft nicht zu einem deutlichen 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. 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). Vor der Anwendung bei schwangeren Frauen sollte eine sorgfältige Nutzen-/Risikobewertung 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 Kindstod) 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 geringen Mengen in die Muttermilch über.

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 Betracht 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 Entzugssymptome

bei gestillten Säuglingen ausreicht, kann es die Schwere eines neonatalen Entzugssyndroms mildern. Falls ein Abstillen erforderlich ist, sollte dies schrittweise erfolgen, da eine plötzliche Entwöhnung die Entzugserscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

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

Levomethadon-neuraxpharm 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

Häufigkeit 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)

Nicht bekannt: Abhängigkeit

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: Exzitanzustände

Häufigkeit nicht bekannt: zentralnervöse Nebenwirkungen wie Sedierung (Müdigkeit, Mattigkeit, Benommenheit), Atemde-

pression; 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)

Gefäßkrankungen

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 Unterhautzellgewebes

Häufig: Urtikaria und Juckreiz

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit nicht bekannt: Hypoglykämie

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 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

Insbesondere bei nicht opiattoleranten Personen (vor allem Kindern) 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.

Toxische Leukenzephalopathie bei Überdosierung von Levomethadon wurde beobachtet.

Levomethadon ist nicht dialysierbar.

Es wurden Hypoglykämien berichtet.

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 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 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

Akute und chronische Toxizität

Nach akuter Intoxikation tritt Tod durch Atemstillstand 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 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

3 Jahre
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

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

97295.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.08.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel