

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Polamidon Tropfen
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:

Enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben) als Konservierungsmittel (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Aussehen

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

L-Polamidon 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.

Zum Einnehmen.

19 bis 20 Tropfen entsprechen 1 ml der Lösung, d. h. 5 mg Levomethadonhydrochlorid.

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 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).

Die angegebene Dosierung gilt nur bei senkrechter Haltung der Tropfflasche.

L-Polamidon Tropfen sind gebrauchsfertig und können auch vermischt mit Speisen und Getränken, z. B. Orangensaft, eingenommen werden.

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 Tagesgesamtdosis das 4- bis 6-Fache der Einzeldosis nicht zu überschreiten.

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

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.

4.3 Gegenanzeigen

L-Polamidon darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Paraben) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Im ersten Drittel der Schwangerschaft darf L-Polamidon 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 L-Polamidon nicht angewendet werden.

Während der Behandlung mit L-Polamidon 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 L-Polamidon 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 L-Polamidon 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 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 Verwendung 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. Bei längerem Gebrauch entwickeln sich psychische und physische Abhängigkeit sowie Toleranz. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten kann das Risiko psychischer und physischer Abhängigkeit deutlich reduziert sein bzw. ist 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 L-Polamidon 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 L-Polamidon 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).

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.)

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 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.

Erniedrigte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin: Die Langzeitanwendung von Opioiden kann mit erniedrigten Sexualhor-

monspiegeln und erhöhten Prolaktinspiegeln verbunden sein. Die Symptome beinhalten verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

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 Heroin-abhängigen und 43 Kontrollpersonen.

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

Dopingkontrollen

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

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 sowie
 - 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 (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 und
- 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, Ketocanazol, Voriconazol, Fluconazol),
- Makrolidantibiotika,
- Antiarrhythmika,
- Kontrazeptiva,
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (*selective serotonin reuptake inhibitors* [SSRI], wie 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,
- 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 Glyko-

protein 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 L-Polamidon 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 Entzugsscheinungen 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 Levomethadonhaltungsdosis eingestellt ist und ob sie weiterhin eine illegale Substanz anwendet. Wenn das Stillen in Betracht gezogen wird, sollte die Levomethadondosis 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 Entzugsscheinungen 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 Entzugsscheinungen beim Säugling verstärken könnte.

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

L-Polamidon 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 ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

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 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:

Exzitatorische Zustände.

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.

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

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 Harnmenge,
- Schwächeanfälle, Ödeme,
- Flush.

Methyl-4-hydroxybenzoat 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
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 Levomethadon 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.

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. Es wurden Hypoglykämien berichtet. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maß-

nahmen 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 (Herstellereinformationen 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**

Analgetikum.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diphenylpropylamin-Derivat,
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 Anti-diurese 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 EigenschaftenResorption

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 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 LD_{50} -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 SGTP-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.) (Paraben) als Konservierungsmittel, Betainhydrochlorid, Glycerol 85 %, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche ist L-Polamidon Tropfen 12 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

1 Tropfflasche zu 20 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

5 Tropfflaschen 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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6196782.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04. Februar 2003

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt