Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methadon-neuraxpharm 5 mg
Tabletten

Methadon-neuraxpharm 10 mg
Tabletten

Methadon-neuraxpharm 20 mg
Tabletten

Methadon-neuraxpharm 40 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methadon-neuraxpharm 5 mg

1 Tablette enthält 5 mg Methadonhydrochlorid (entsprechend 4,47 mg Methadon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 75,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Methadon-neuraxpharm 10 mg

1 Tablette enthält 10 mg Methadonhydrochlorid (entsprechend 8,95 mg Methadon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 150,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Methadon-neuraxpharm 20 mg

1 Tablette enthält 20 mg Methadonhydrochlorid (entsprechend 17,69 mg Methadon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 85,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Methadon-neuraxpharm 40 mg

1 Tablette enthält 40 mg Methadonhydrochlorid (entsprechend 35,78 mg Methadon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 171,0 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Methadon-neuraxpharm 5 mg

Runde, weiße bis fast weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und mit der Prägung „M5“ auf der anderen Seite mit einem Durchmesser von 7 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Methadon-neuraxpharm 10 mg

Runde, weiße bis fast weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und mit der Prägung „M10“ auf der anderen Seite mit einem Durchmesser von 9 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Methadon-neuraxpharm 20 mg

Runde, weiße bis fast weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und mit der Prägung „M20“ auf der anderen Seite mit einem Durchmesser von 7 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Methadon-neuraxpharm 40 mg

Runde, weiße bis fast weiße, flache, abgeschrägte Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und mit der Prägung „M40“ auf der anderen Seite mit einem Durchmesser von 10 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Substitutionsbehandlung bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionsbehandlung mit Methadon sollte durch einen in der Behandlung Opiat-/Opioidabhängiger erfahrenen Arzt erfolgen, vorzugsweise in Zentren, die sich auf die Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit spezialisiert haben.

Dosierung

Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Die durchschnittliche initiale Tagesdosis beträgt bei Patienten, deren Opiattoleranzschwelle unbekannt oder unsicher ist, 20 mg Methadonhydrochlorid, bei Patienten mit langzeitiger Opiat-Abhängigkeit mit bekannter Toleranzschwelle 40 mg Methadonhydrochlorid. In Extremfällen kann die initiale Tagesdosis bis maximal 100 mg Methadonhydrochlorid betragen.

Die Anfangsdosis sollte morgens eingenommen werden. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung kann zur Vermeidung von Entzugssymptomen in einigen Fällen am Abend des ersten Tages die Einnahme einer zusätzlichen Dosis erforderlich sein.

Dies sollte jedoch unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle erfolgen, gegebenenfalls unter stationärer Überwachung.

Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die niedrigere Anfangsdosis gewählt werden.

Treten Entzugssymptome auf, sollte die Dosis schrittweise um jeweils 10 - 20 mg Methadonhydrochlorid erhöht werden. Zwischen den Dosisänderungen sollte eine 1-wöchige ärztliche Beobachtungszeit liegen. Die Dosisanpassung ist beendet, sobald keine Entzugssymptome mehr auftreten. Individuelle Grenzen der Verträglichkeit sind dabei in Betracht zu ziehen. Die Erhaltungsdosis kann bis zu 120 mg Methadonhydrochlorid täglich betragen und in Einzelfällen sogar höher liegen.

Eine Dosis von mehr als 100 - 120 mg Methadonhydrochlorid darf nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsum eingenommen werden. Die Bestimmung von Methadon-Plasmaspiegeln wird empfohlen.

Die höchste empfohlene Dosis, die nur in seltenen Fällen angewendet werden sollte, beträgt 150 mg/Tag Methadonhydrochlorid. Der Grund hierfür ist die größere Häufigkeit von QT-Verlängerung, Torsades de Pointes und von Fällen von Herzstillstand bei höheren Dosen (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung der Behandlung:

Bei einer Umstellung von Levomethadonhydrochlorid auf Methadonhydrochchlorid sollte das Verhältnis 1 : 2 (Levomethadonhydrochlorid : Methadonhydrochlorid) beachtet werden, d. h. 5 mg Levomethadonhydrochlorid entsprechen in ihrer Wirkstärke 10 mg Methadonhydrochlorid bzw. 10 mg Levomethadonhydrochlorid entsprechen in ihrer Wirkstärke 20 mg Methadonhydrochlorid bzw. 20 mg Levomethadonhydrochlorid entsprechen in ihrer Wirkstärke 40 mg Methadonhydrochlorid. Bei einigen Patienten kann bei der Umstellung von Levomethadonhydrochlorid auf Methadonhydrochlorid eine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich werden.

Wurde der Patient mit einer Agonist-/Antagonist-Kombination (z. B. Buprenorphin) behandelt, sollte die Dosis zu Beginn der Behandlung mit Methadon schrittweise reduziert werden. Soll die Behandlung mit Methadon unterbrochen und mit sublingualem Buprenorphin (insbesondere in Kombination mit Naloxon) fortgesetzt werden, ist die Methadon-Dosis anfangs auf 30 mg/Tag zu reduzieren, um Entzugserscheinungen durch Buprenorphin/Naloxon zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes nach dem Verlauf der Substitutionstherapie und dem individuellen Empfinden des Patienten. Ziel der Behandlung ist die Drogenabstinenz. Die Dauer der Anwendung kann von einer kurzfristigen Gabe (z. B. zur Substitution Drogenabhängiger während notwendiger stationärer Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

Ein Absetzen der Substitution muss langsam ausschleichend in kleinen Schritten über mehrere Wochen bis Monate erfolgen und orientiert sich ebenfalls am subjektiven Empfinden des Patienten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Methadon hat eine lange Plasmahalbwertszeit, die insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Akkumulation führen kann.

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

Leberfunktionsstörung:

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung geboten, da bei diesen Patienten Methadon langsamer metabolisiert wird. Methadon sollte in einer niedrigeren als der normalen empfohlenen Dosis gegeben und das Ansprechen des Patienten als Richtlinie für die weitere erforderliche Dosierung benutzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung:

Methadon darf bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 10 und 50 ml/min sollte das Dosierungsintervall auf mindestens 8-stündlich und bei einer GFR unter 10 ml/min auf mindestens 12-stündlich erhöht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Die Anwendung von Methadon wird in dieser Altersgruppe nicht empfohlen, da bisher keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, um ein geeignetes Dosierungsschema zu ermitteln; des Weiteren reagieren Kinder auf die atemdepressive und zentral dämpfende Wirkung von Methadon besonders empfindlich.

Art der Anwendung

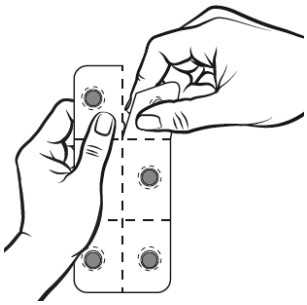
Dieses Arzneimittel ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) einzunehmen.

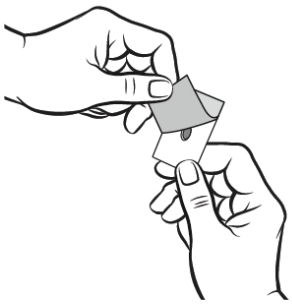
Hinweise für die Verwendung der kindergesicherten Blisterpackung:

Drücken Sie die Tablette nicht direkt aus der Blisterpackung.

Trennen Sie eine Blisterzelle an der Perforation von der Blisterpackung ab.



Ziehen Sie die rückseitige Folie vorsichtig ab, um die Blisterpackung zu öffnen.



Entnehmen Sie die Tablette.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Anwendung von Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) oder innerhalb von zwei Wochen nach einer Behandlung mit diesen (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Atemdepression, insbesondere, wenn einhergehend mit Zyanose und starker Bronchialsekretion
- während eines akuten Asthmaanfalls
- akuter Alkoholismus
- Patienten mit QT-Verlängerung einschließlich angeborenem langen QT-Syndrom

Opioid-Antagonisten oder Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Pentazocin und Buprenorphin) dürfen, außer zur Behandlung einer Überdosierung, während einer Substitutionsbehandlung nicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit schweren Leberschäden angewendet werden, da es in dieser Patientengruppe portosystemische Enzephalopathie auslösen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Methadon darf nur von Ärzten verordnet werden, die zur Anwendung der Methadonsubstitution zur Behandlung von Opiatabhängigkeit/-sucht ermächtigt sind, da bei Patienten ohne Opiattoleranz sogar die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen zu schweren Intoxikationen, auch mit tödlichem Ausgang, führen können.

Im Fall einer Take-home-Verordnung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen werden und der Patient das ihm verordnete Substitutionsmittel bestimmungsgemäß anwendet. Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-home-Verordnung sofort einzustellen.

Hochrisiko-Patienten

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei

- Hochrisiko-Patienten:
  Suizidversuche mit Opiaten, vor allem in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkenden Stoffen, sind Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit.
  Individuelle Evaluation und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes, stark gefährdendes Verhalten zeigen.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen:
  Die Behandlung mit Methadon kann die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern. Deshalb sollten Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Substitutionsbehandlung bis zur exakten Diagnosestellung besonders engmaschig überwacht werden.
- Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie.

Methadon muss mit Vorsicht angewendet werden bei

- Hypothyreose
- Nebennierenrindeninsuffizienz
  Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz hervorrufen, die eine Überwachung und Glukokortikoid-Ersatztherypie erfordert. Symptome der Nebenniereninsuffizienz können u. a. Folgendes umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel oder niedrigen Blutdruck.
- Hypopituitarismus
- Prostatahypertrophie
- Kreislaufschock
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Bradykardie
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I und III
- Pankreatitis
- Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn Methadon bei Patienten mit einem Phäochromozytom angewendet wird, da im Zusammenhang mit Diamorphin über eine verschlimmerte Hypertonie berichtet wurde.

Die Gabe von Methadon kann bei Patienten, deren Fähigkeit, einen normalen Blutdruck aufrechtzuerhalten, beeinträchtigt ist (z. B. bei schwerem Volumenverlust), zu einer schweren Hypotonie führen.

Darüber hinaus erzeugen Opioide Wirkungen, die den klinischen Verlauf von Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern können.

Die Anwendung von Methadon bei Patienten mit Bewusstseinsverlust oder Koma sollte vermieden werden.

Bei Patienten, die andere Opioidanalgetika, Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer, Sedativa, Hypnotika oder andere auf das Zentralnervensystem dämpfend bzw. atemdepressiv wirkende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) gleichzeitig mit Methadon erhalten, kann es zu Atemdepression, Hypotonie, ausgeprägter Sedierung oder Koma kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei älteren Patienten kann Methadon Verwirrtheit hervorrufen; eine sorgfältige Überwachung ist daher ratsam (siehe Abschnitt 4.2).

Die Beeinträchtigung der Sexualfunktionen bei männlichen Patienten unter Methadon ist eine bekannte Nebenwirkung. So war bei 29 Männern unter Substitutionstherapie mit Methadon die Sexualfunktion deutlich beeinträchtigt. Bei ihnen war das Ejakulatvolumen sowie die Seminalvesikel- und Prostatasekretion um über 50 % reduziert verglichen mit 16 Heroin-Abhängigen und 43 Kontrollpersonen.

Kopfverletzungen und intrakranieller Druck

Die atemdepressiven Wirkungen von Methadon und sein liquordrucksteigerndes Potential können bei Patienten mit Kopfverletzungen, sonstigen intrakraniellen Schäden oder erhöhtem intrakraniellen Druck deutlich verstärkt auftreten. Auch haben Opiode Nebenwirkungen, die den klinischen Verlauf von Kopfverletzungen verschleiern können. Methadon muss in dieser Patientengruppe mit Vorsicht und nur, wenn unbedingt erforderlich, angewendet werden.

Methadon kann den intrakraniellen Druck erhöhen, insbesondere wenn dieser bereits erhöht ist.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Methadon 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 Methadon Toleranz, physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Bei abruptem Absetzen sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten (siehe Abschnitt 4.8).

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Methadon-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.

Leberschäden

Bei Patienten mit leichten oder mäßigen Leberschäden ist Vorsicht geboten, da diese nach mehrmaligen Dosen der Gefahr erhöhter systemischer Methadonexposition ausgesetzt sein können. Bei Patienten mit stabiler chronischer Lebererkrankung kann die übliche Methadondosis angewendet werden. Im Falle einer möglichen, beeinträchtigten Leberfunktion nach einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion oder nach längerem Alkoholmissbrauch, ist die Methadondosis sorgfältig zu überwachen. Besondere Vorsicht ist bei Dosen über 50 mg geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht bei der Anwendung von Methadon geboten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Magen-Darm-Motilität

Opioide einschließlich Methadon können beschwerliche Verstopfung bewirken. Bei Patienten mit schweren Leberschäden stellt das eine besondere Gefahr dar, und Maßnahmen zur Vermeidung von Verstopfung sollen frühzeitig ergriffen werden.

Lunge und Atmung

Atemdepression:

Eine Atemdepression stellt das Hauptrisiko bei der Anwendung von Methadon dar. Obgleich eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Atemdepression während der Anwendung von Methadon zu jedem Zeitpunkt auftreten kann, ist das Risiko zu Beginn der Therapie oder nach einer Dosiserhöhung am größten. Die maximale atemdepressive Wirkung von Methadon tritt später ein und hält länger an als die maximale analgetische Wirkung, insbesondere während der anfänglichen Dosierungsperiode. Daher müssen die Patienten sowohl zu Beginn der Methadon-Therapie als auch nach Dosiserhöhungen engmaschig überwacht werden.

Um das Risiko einer Atemdepression zu verringern, sind eine korrekte Dosierung und Titration von Methadon unbedingt notwendig. Eine zu hoch angesetzte Methadon-Dosis kann bei der Umstellung der Patienten von einem anderen Opioid bereits bei der ersten Dosis zu einer tödlichen Überdosis führen. Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Methadon wurde sogar berichtet, wenn das Arzneimittel weder falsch noch missbräuchlich angewendet wurde.

Methadon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

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

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

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

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide 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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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 Methadon 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).

Herzrhythmusstörung

In-vivo- und *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Methadon die kardialen Kaliumkanäle blockiert und die kardiale Repolarisation (d. h. das QT-Intervall) verlängert. Während der Behandlung mit Methadon wurden eine Verlängerung des QT-Intervalls und schwerwiegende Arrhythmien (Torsades de pointes) beobachtet, die bei höheren Dosen häufiger aufzutreten scheinen.

Besondere Vorsicht und eine sorgfältige Überwachung werden empfohlen bei Patienten mit einem Risiko für ein verlängertes QT-Intervall (z. B. hypertrophe Kardiomyopathie, gleichzeitige Anwendung von Diuretika, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), bei Patienten mit einer Verlängerung der kardialen Repolarisation in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die kardiale Repolarisation oder den Methadon-Metabolismus beeinflussen, und bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Arrhythmie.

Prinzipiell müssen alle Patienten vor Therapieeinleitung zu kardialen Vorerkrankungen und ungeklärten Synkopen befragt werden. Die Patienten müssen auch über die Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen informiert werden.

Vor Therapiebeginn und nach 2 Behandlungswochen ist ein EKG abzuleiten, um die Wirkung von Methadon auf das QT-Intervall zu bestimmen und zu quantifizieren. Ebenso sollte vor einer Dosiserhöhung, sowie zumindest einmal jährlich eine EKG-Kontrolle durchgeführt werden. Im Fall von ungeklärten Synkopen sollte die Möglichkeit einer kardialen Ursache in Betracht gezogen werden. Bei jeder Änderung zusätzlicher Medikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall beeinflussenden Interaktionen berücksichtigt werden.

Die Anwendung von Methadon bei Patienten, von denen bereits bekannt ist, dass sie ein verlängertes QT-Intervall haben, ist nicht systematisch untersucht worden.

Verminderte Sexualhormone und erhöhtes Prolaktin

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

Hypoglykämie

Im Zusammenhang mit einer Methadon-Überdosis oder Dosiseskalation ist Hypoglykämie beobachtet worden. Eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird bei der Dosiseskalation empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).

Methadon-Entzug

Falls die verordnete Methadon-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (verstopfte Nase, abdominale Symptome, Diarrhö, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollten sich des potentiellen Erfordernisses bewusst sein, die Dosis anzupassen, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Anwendung eines Opioid-Antagonisten lösen ein Entzugssyndrom aus.

Die Einnahme von Methadon durch nicht opiattolerante Personen ist lebensgefährlich und kann zum Tod durch Atemstillstand führen.

Methadon ist ausschließlich zum Einnehmen bestimmt. Die missbräuchliche intravenöse Anwendung von Methadon kann zu schweren Nebenwirkungen, auch mit potentiell tödlichem Ausgang, z. B. Sepsis, Venenentzündungen oder Lungenembolien, führen.

Drogenbeikonsum

Drogen-, Alkohol- und Arzneimittelmissbrauch während der Substitutionsbehandlung mit Methadon können zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen führen und müssen unbedingt vermieden werden.

Es sind regelmäßige Harnkontrollen durchzuführen, um einen eventuellen Drogenbeikonsum festzustellen.

Die Anwendung von Methadon-neuraxpharm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Methadon-neuraxpharm zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Sonstige Bestandteile

Methadon-neuraxpharm enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzymsystem

Methadon wird über verschiedene Isoenzyme des Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzymsystems metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie CYP450-Isoenzyme beeinflussen, seine klinische Aktivität beeinträchtigen.

<u>CYP450-Induktoren:</u>

Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und Arzneimitteln, die CYP450-Enzyme induzieren (wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Johanniskraut), kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Methadon führen und unter Umständen ein Entzugssyndrom auslösen.

CYP450-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen (wie z. B. Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin, Fusidinsäure, Kontrazeptiva), und/oder Arzneimitteln, die CYP2C9 hemmen (wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Sertralin und Fluvoxamin), kann die Methadon-Clearance verringern, was Nebenwirkungen verstärken oder verlängern und unter bestimmten Umständen eine tödlich verlaufende Atemdepression hervorrufen kann.

Serotonerge Arzneimittel:

Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten bei gleichzeitiger Verabreichung von Methadon mit Pethidin, Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) und serotonergen Wirkstoffen, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und trizyklischen Antidepressiva (TCA). Zu den Symptomen eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des Bewusstseinszustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome gehören.

Paradoxe Wirkungen von antiretroviralen Arzneimitteln auf Methadon

Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Proteasehemmern mit CYP3A4-hemmender Aktivität als Monotherapie oder in Kombination, wie z. B. Abacavir, Amprenavir, Darunavir + Ritonavir, Efavirenz, Nelfinavir, Nevirapin, Ritonavir, Telaprevir, Lopinavir + Ritonavir, Saquinavir + Ritonavir und Tipranvir + Ritonavir, hat zu einer erhöhten Clearance oder verringerten Plasmaspiegeln von Methadon geführt. Dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Methadon führen und unter Umständen ein Entzugssyndrom auslösen.

Wirkungen von Methadon auf antiretrovirale Arzneimittel

Didanosin und Stavudin:

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Methadon die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die Spitzenkonzentrationen von Didanosin und Stavudin verringert, wobei die Verringerung bei Didanosin deutlicher ausfiel. Die Verteilung von Methadon änderte sich nicht wesentlich.

Zidovudin:

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Methadon die AUC von Zidovudin erhöht, was zu toxischen Wirkungen führen könnte.

Zentral dämpfende und atemdepressive Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln (z. B. stark wirkende Analgetika [einschließlich andere Opiate], Sedativa, Hypnotika, Anästhetika, Antiemetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer, Alkohol und Drogen) kann das Risiko für Atemdepression, Hypotonie und ausgeprägte Sedierung oder Koma erhöhen. Patienten, die zentral dämpfende Arzneimittel und Methadon erhalten, sind auf Anzeichen einer Atemdepression zu überwachen. Wird eine solche Kombinationstherapie erwogen, muss die Anfangsdosis einer oder beider Arzneimittel verringert werden. Im Zusammenhang mit dem Missbrauch von Methadon und Benzodiazepinen wurden Todesfälle berichtet.

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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).

Potentiell arrhythmogene Arzneimittel

Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Potential haben das QT-Intervall zu verlängern, in Verbindung mit Methadon verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4). Wechselwirkungen können zwischen Methadon und potentiell arrhythmogenen Arzneimitteln, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse I und III, einigen Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva sowie Kalziumkanalblockern, auftreten.

Gleichermaßen ist Vorsicht geboten, wenn Methadon zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die Elektrolytstörungen hervorrufen können, die möglicherweise das QT-Intervall verlängern (Hypomagnesiämie, Hypokaliämie). Dazu gehören Diuretika (wie Spironolacton, Laxanzien) und in seltenen Fällen Mineralokortikoid-Hormone.

Opioid-Agonisten, gemischte Agonisten/Antagonisten und partiell agonistische Opioid Analgetika

Die Anwendung von Opioid-Agonisten, gemischten Agonisten/Antagonisten und partiell agonistische Opioid Analgetika kann Entzugssymptome auslösen. Beispiele für solche Arzneimittel sind Naloxon, Naltrexon, Pentazocin, Nalbuphin, Butorphanol und Buprenorphin.

Buprenorphin darf frühestens 20 Stunden nach Absetzen der Methadon Substitution angewendet werden.

Antidepressiva

Monoaminoxidase-Hemmer:

MAO-Hemmer können die atemdepressiven Wirkungen von Methadon verlängern und verstärken. Die gemeinsame Anwendung von Opioiden und MAO-Hemmern kann Hypotonie mit Todesfolge und Koma verursachen (siehe Abschnitt 4.3).

Desipramin:

Bei gleichzeitiger Gabe von Methadon hat sich die Konzentration von Desipramin im Blut erhöht.

Trizyklische Antidepressiva

Anticholinergika

Anticholinergika oder andere Arzneimittel mit anticholinerger Aktivität können bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden ein erhöhtes Risiko für eine Harnretention und/oder eine schwere Obstipation zur Folge haben, die zu einem paralytischen Ileus führen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon und Anticholinergika müssen die Patienten auf Anzeichen einer Harnretention oder einer verringerten Magenmotilität überwacht werden.

Antihypertensiva

Antihypertensiva wie Clonidin, Prazosin, Reserpin und Urapidil können die Wirkung von Methadon verstärken.

Cannabidiol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, anhand derer sich ein Sicherheitsprofil von Methadon in der Schwangerschaft bestimmen lässt; Methadon sollte daher nur in Fällen eingesetzt werden, bei denen der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt.

Für Schwangere sollte eine maximale Tagesdosis eingehalten werden, die 20 mg Methadonhydrochlorid nicht überschreitet. Die Erhaltungstherapie sollte vor der Entbindung schrittweise reduziert werden. Ist dies nicht möglich, müssen Maßnahmen getroffen werden, den Entzug des Neugeborenen auf einer geeigneten Kinderintensivstation durchzuführen, da die Erhaltungstherapie mit Methadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim ungeborenen Kind sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann.

Eine Anzahl von Studien am Menschen hat gezeigt, dass die Anwendung von Methadon während der Schwangerschaft nicht zu einem deutlichen Anstieg kongenitaler Anomalien führt und keinen Einfluss auf die Entbindung hat.

Bei Kindern methadonsubstituierter Mütter wurden im Vergleich zu nicht-drogenexponierten Kindern ein geringeres Geburtsgewicht und ein geringerer Kopfumfang beobachtet. Entzugssymptome wurden für 56 von 92 Neugeborenen berichtet, deren Mütter eine Methadonerhaltungstherapie erhielten.

Weitere Beobachtungen beinhalteten Otitis media, neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistige und motorische Entwicklungsverzögerungen und Augenerkrankungen. Die Frage, ob eine in utero Methadon-Exposition zu einer erhöhten Häufigkeit von SIDS („Sudden Infant Death Syndrome“; „plötzlicher Kindstod“) führt, kann zurzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Tierexperimentelle Studien haben Belege für Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Dosisanpassung während der Schwangerschaft:

Während der Schwangerschaft kann die Methadon-Clearance erhöht sein. Daher kann es erforderlich sein, die Methadon-Dosis der Frau zu erhöhen oder das Dosierungsintervall zu verkürzen.

Auswirkungen auf das Neugeborene:

Methadon passiert während der Schwangerschaft die Plazentaschranke. Die meisten Neugeborenen, deren Mütter mit Methadon substituiert werden, leiden, wenn sie nach der Geburt unbehandelt bleiben, an einer Atemdepression und einem neonatalen Entzugssyndrom. Das neonatale Entzugssyndrom tritt möglicherweise erst einige Tage nach der Geburt auf. Deshalb sollten die Neugeborenen zusätzlich zur anfänglichen Überwachung auf eine Atemdepression auch auf Anzeichen und Symptome eines Entzugs überwacht werden.

Wehentätigkeit und Entbindung:

Die Anwendung von Methadon während der Entbindung wird nicht empfohlen, da seine verlängerte Wirkdauer zu einem erhöhten Risiko einer Atemdepression beim Neugeborenen führt.

Stillzeit

Methadon tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Entscheidung, das Stillen zu empfehlen, sollte den Rat klinischer Fachleute berücksichtigen und es sollten Überlegungen angestellt werden, ob die Frau unter einer stabilen Erhaltungsdosis von Methadon ist und ob sie weiterhin illegale Substanzen anwendet. Wenn das Stillen in Erwägung gezogen wird, sollte die Methadon-Dosis so niedrig wie möglich sein. Der verschreibende Arzt sollte der stillenden Frau raten, den Säugling auf Sedierung und Atemschwierigkeiten zu überwachen und sofortige medizinische Hilfe einzuholen, falls dies auftreten sollte. Obwohl die in die Muttermilch übergehende Methadonmenge nicht ausreichend ist, um Entzugssymptome bei gestillten Säuglingen vollständig zu unterdrücken, kann sie die Schwere des neonatalen Abstinenzsyndroms möglicherweise abschwächen. Wenn es erforderlich ist, das Stillen zu beenden, sollte dies schrittweise erfolgen, da durch ein abruptes Absetzen die Entzugssymptome beim Säugling verstärkt werden könnten.

Fertilität

Methadon scheint die weibliche Fertilität nicht zu beeinträchtigen. Studien bei Männern, die an Methadon-Substitutionsprogrammen teilnahmen, haben gezeigt, dass Methadon die Testosteron-Serumspiegel verringert sowie das Ejakulatvolumen und die Spermienmotilität deutlich herabsetzt. Die Spermienzahl der mit Methadon behandelten Probanden war doppelt so hoch wie die der Kontrollpersonen, ein Befund der eine mangelnde Verdünnung durch Samensekret widerspiegelt.

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

Methadon-neuraxpharm hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dieses Arzneimittel kann aufgrund der zentralnervösen und peripheren Nebenwirkungen (z. B. orthostatische Hypotonie und Benommenheit) auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen beeinflussen. Es kann daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, die schon durch das Grundleiden beeinflusst ist, zusätzlich beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß der folgenden Konventionen nach Systemorganklassen geordnet:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zu Beginn der Substitutionsbehandlung treten häufig Opiat-Entzugssymptome wie Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Gänsehaut, Depression, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, Gähnen, Gewichtsverlust, Übelkeit, Niesen, erweiterte Pupillen, Reizbarkeit, Rhinorrhö, Somnolenz (Schläfrigkeit), körperliche Schmerzen, Schwächeanfälle, starkes Schwitzen, Darmkrämpfe, Tachykardie, verstärkter Tränenfluss, Tremor, Unruhe, Unterleibskrämpfe und alternierender Wechsel zwischen Frösteln und Hitzewallungen auf.

Die mit einer Raute (#) gekennzeichneten Nebenwirkungen scheinen bei ambulanten Patienten und denjenigen, die eine orale Therapie erhalten, häufiger aufzutreten.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheit#
	Nicht bekannt	Euphorie wurde bei toleranten Patienten bei höheren Dosen berichtet
	Nicht bekannt	Dysphorie
	Nicht bekannt	Halluzinationen
	Nicht bekannt	Agitiertheit
	Nicht bekannt	Desorientiertheit
	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit
	Nicht bekannt	Anorexie
	Nicht bekannt	Abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl
	Sehr häufig	Benommenheit
	Sehr häufig	Schwindel
	Nicht bekannt	Krampfanfälle
	Nicht bekannt	Kopfschmerz

Herzerkrankungen	Selten	EKG-Veränderungen, einschließlich QT-Verlängerung und Torsades de pointes, normalerweise bei Patienten, die Risikofaktoren aufweisen oder hohe Dosen Methadon erhalten (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Selten	Hypotonie
	Selten	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Mundtrockenheit
	Sehr häufig	Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Gallenwegsspasmen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Schwitzen
	Nicht bekannt	Urtikaria
	Nicht bekannt	Hautausschläge
	Nicht bekannt	Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
	Nicht bekannt	Spasmen der Nierengänge, antidiuretischer Effekt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Die Anwendung von Methadon bei Männern über einen längeren Zeitraum wird Berichten zufolge mit der Entwicklung einer Gynäkomastie und eingeschränkter Fertilität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.6)
	Nicht bekannt	eingeschränkte Libido und/oder Potenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Asthenie
	Nicht bekannt	Ödeme

Entzugs-(Abstinenz-)syndrom: Die chronische Anwendung von Opioidanalgetika kann mit der Entwicklung einer physischen Abhängigkeit einhergehen.

Wenn die Opioidgabe plötzlich beendet wird oder Opioid-Antagonisten angewendet werden, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden.

Nach Beendigung der Opioid-Anwendung werden möglicherweise die folgenden Entzugserscheinungen beobachtet: körperliche Schmerzen, Diarrhö, Gänsehaut, Anorexie, Nervosität oder Unruhe, Rhinorrhö, Niesen, Tremor oder Zittern, abdominale Koliken, Übelkeit, Schlafstörungen, ungewöhnlich starkes Schwitzen und Gähnen, Schwäche, Tachykardie und unerklärliches Fieber. Bei entsprechenden Dosisanpassungen und schrittweisem Entzug sind diese Symptome normalerweise leicht.

Hinweis

Nach Erreichen einer stabilen Dosis nehmen die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Häufigkeit und Stärke allmählich ab. Obstipation und verstärktes Schwitzen bleiben jedoch oft dauerhaft bestehen.

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 nichttoleranten Personen (vor allem Kinder) können bereits durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen bedrohliche Intoxikationen hervorgerufen werden. Bei Kindern bis 5 Jahre ist dies ab ca. 1 mg, bei älteren Kindern ab ca. 3 mg und bei nichttoleranten Erwachsenen ab ca. 20 mg Methadonhydrochlorid möglich.

Zeichen und Symptome einer Überdosierung mit Methadonhydrochlorid

Die Interaktionen zwischen der Ausbildung und dem Weiterbestehen einer Opioid-Toleranz und der Methadonhydrochlorid-Dosis können komplex sein. Eine Dosisreduktion wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und Symptome eines übermäßigen Ansprechens auf Methadonhydrochlorid zeigen, gekennzeichnet durch Beschwerden wie „sich unwohl fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen.

Zeichen und Symptome:

Die Zeichen und Symptome einer Überdosierung von Methadon entsprechen denen anderer Opioide. Dazu zählen eine ausgeprägte Atemdepression, Stecknadelpupillen, Hypotonie, Kreislaufversagen sowie Lungenödem, Koma und Tod. Über Hypoglykämie wurde berichtet.

Wenn es zu einer Asphyxie kommt, kann die Miosis durch eine Mydriasis abgelöst werden. Bei Kindern wurden Benommenheit, Schlaffheit, Stecknadelpupillen und Apnoe berichtet.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Methadon beobachtet.

Behandlung:

Je nach Bedarf sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer EKG-Überwachung, ergriffen werden.

Der spezifische Opioid-Antagonist Naloxon ist die Therapie der Wahl zur Aufhebung eines Komas und zur Wiederherstellung der Spontanatmung; Einzelheiten zur optimalen Dosierung sind der Fachliteratur zu entnehmen. Es ist zu beachten, dass eine QT-Verlängerung durch Naloxon nicht aufgehoben wird.

Bei opioidabhängigen Patienten kann die Anwendung der empfohlenen Dosis eines Opioid-Antagonisten ein akutes Entzugssyndrom auslösen. Die Schwere dieses Syndroms hängt vom Grad der physischen Abhängigkeit und von der Dosis des angewendeten Antagonisten ab. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten bei diesen Personen sollte möglichst vermieden werden. Wenn er zur Behandlung einer schweren Atemdepression bei einem physisch abhängigen Patienten angewendet werden muss, sollte der Antagonist mit äußerster Vorsicht angewendet werden und die Titration mit kleineren Dosen als üblich erfolgen.

Die Patienten sollten bei einem Rückfall nach offensichtlicher Erholung mindestens 48 Stunden lang engmaschig überwacht werden, da die Wirkdauer des Antagonisten deutlich kürzer als die von Methadon sein kann.

Die Anwendung anderer Stimulantien des Atem- oder Zentralnervensystems wird nicht empfohlen.

Die Ansäuerung des Urins verstärkt die Methadon-Ausscheidung über den Urin.

Methadon ist weder durch Peritoneal- noch durch Hämodialyse dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen; Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit

ATC-Code: N07BC02

Methadonhydrochlorid wirkt als Agonist an den Opiatrezeptoren im ZNS. Bei Opiatrezeptoren sind My-, Kappa-, Delta- und Sigma-Rezeptoren zu unterscheiden. Sie wirken als hemmende Modulatoren der synaptischen Transmission sowohl im ZNS als auch am Plexus myentericus. Trotz der strukturellen Unterschiede zu Morphin und verwandten Opiaten sind die Effekte von Methadon an den Opiatrezeptoren ähnlich denen von Morphin. Beide sind Agonisten der My- und Kappa-Rezeptoren. Obwohl die genaue Wirkweise der Opiate nicht bekannt ist, reduziert die Stimulation der Opiat-Rezeptoren die Neurotransmission deutlich.

Die klinischen Wirkungen von Methadon bei der Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit beruhen auf zwei Mechanismen: Zum einen erzeugt Methadon als synthetischer Opioid-Agonist morphinartige Wirkungen, die bei opiat-/opioidabhängigen Personen Entzugssymptome unterdrücken. Zum Zweiten kann die chronische orale Methadonanwendung - abhängig von Dosis und Substitutionsdauer - eine Toleranz hervorrufen, die zur Blockade der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung („high“) parenteral angewendeter Opiate führt.

Die Wirkung setzt 30 - 60 Minuten nach einer oralen Dosis bzw. 10 - 20 Minuten nach parenteraler Gabe ein. Während der Wirkungseintritt nach parenteraler Anwendung schneller erfolgt, zeigt sich nach oraler Gabe eine längere Wirkdauer, die 6 - 8 Stunden anhält. Die Wirkdauer kann sich auf 22 - 48 Stunden bei physisch abhängigen Patienten und bei solchen Patienten verlängern, die wiederholt Methadonhydrochlorid erhalten. Nach Überdosierung können depressive Effekte 36 - 48 Stunden lang anhalten. Die Halbwertszeit für Methadonhydrochlorid liegt zwischen 13 und 47 Stunden. Die kumulativen Effekte sowie die verlängerte Elimination lassen sich durch die hohe Gewebebindung erklären.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Methadonhydrochlorid kann oral oder parenteral angewendet werden. Nach oraler Anwendung wird es gut resorbiert (92 %) und schnell verteilt.

Biotransformation

Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt, wo Methadonhydrochlorid einer N-Demethylierung unterliegt. Bisher wurden 32 Metaboliten identifiziert; allerdings entfallen nur 2 % der angewendeten Dosis auf 2 pharmakologisch aktive Metaboliten.

Elimination

Die Elimination von Methadonhydrochlorid und seinen Metaboliten erfolgt renal und biliär. Bei höheren Dosen ist die renale Elimination der Hauptweg; nach Gabe von mehr als 160 mg finden sich ca. 60 % unverändertes Methadonhydrochlorid wieder. Die renale Elimination ist stark pH-abhängig und steigt mit sinkendem pH-Wert des Urins. 10 - 45 % der wiedergefundenen Gesamtmenge werden biliär ausgeschieden. Auch im Schweiß sind Metaboliten nachweisbar.

Methadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar. Da die Ausscheidung bei Anurie hauptsächlich über die Fäzes erfolgt, besteht keine Kumulationsgefahr.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Ratten erhielten Methadonhydrochlorid oral über 80 Wochen, wobei die Dosis schrittweise auf 5, 10 oder 15 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag gesteigert wurde. Die Methadonhydrochlorid-Zufuhr verursachte einen Anstieg der N-Demethylase-Aktivität. Diese Leberveränderung ist vermutlich das Ergebnis einer Adaption der Hepatozyten an den Methadonhydrochlorid-Metabolismus.

Das Auftreten plötzlicher Toxizität wurde bei gesunden Affen (6 Tiere und 6 Kontrolltiere) untersucht, die eine moderate, gleichbleibende Methadonhydrochlorid-Dosis erhielten. Eine plötzliche und potentiell letale toxische Reaktion auf eine vorher gut tolerierte Methadonhydrochlorid-Erhaltungsdosis (15 mg/kg KG/Tag) trat bei 4 von 6 Affen nach 13 - 28 Wochen kontinuierlicher Behandlung auf. Diese Reaktion war durch ausgeprägte Verhaltens- und Atemdepression gekennzeichnet. Bei Menschen, die gleichbleibende Dosen von Methadonhydrochlorid erhielten, wurden keine vergleichbaren, zum plötzlichen Tod führenden Reaktionen berichtet.

Mutagenes und karzinogenes Potential

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität von Methadon ergaben widersprüchliche Befunde mit Hinweisen auf ein schwach klastogenes Potential. Ein mögliches Risiko im Hinblick auf die klinische Anwendung bleibt zu etablieren.

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keinerlei Hinweise auf ein karzinogenes Potential.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten führte die Gabe von 20 mg Methadon/kg KG/Tag zu einem verminderten Gewicht von Prostata, Samenblase und Testes. Eine Zunahme der Sterblichkeit um bis zu 74 % wurde bei den Nachkommen von Männchen beobachtet, die mit Methadon behandelt wurden (bis zu 38 mg/kg KG/Tag).

Jungtiere, die von methadonabhängigen Weibchen geboren wurden, wiesen ein verzögertes postnatales Hirnwachstum, vermindertes Körpergewicht sowie eine erhöhte neonatale Sterblichkeit auf.

Bei Ratten führte eine orale Methadon-Gabe vom 14. - 19. Trächtigkeitstag zu einem signifikanten Abfall des Testosteronblutspiegels bei den männlichen Nachkommen (Antagonisierung mittels Naloxon möglich).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon (K 25)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Methadon-neuraxpharm 5 mg

4 Jahre

Methadon-neuraxpharm 10 mg / 20 mg

5 Jahre

Methadon-neuraxpharm 40 mg

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC//Al/PET/Papier-Blisterpackungen (kindergesichert)

Packungen mit 20, 50 und 75 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld

Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

93816.00.00

93817.00.00

93818.00.00

93819.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.11.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Version: Metha1/4