

Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 87002.00.00

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MISYO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Methadonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 300.00 mg Sorbitol (E420) flüssig, nicht kristallisierend, (E420), entsprechend 210 mg Sorbit, und 3 mg Natriumbenzoat (E211).

1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 0,478 mg (0,021 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Klare, blaue Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen im Rahmen einer entsprechenden medizinischen, sozialtherapeutischen und psychologischen Versorgung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ausschließlich zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung von medizinischem Fachpersonal verdünnt werden.

Weitere Anweisungen, siehe Abschnitt 6.6.

Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht injiziert werden.

Die Dosierung wird entsprechend der individuellen Bedürfnisse der Patienten eingestellt.

Die nationalen Leitlinien können von den folgenden Dosierungsempfehlungen abweichen und sollten befolgt werden.

Eine Substitutionsbehandlung mit Methadon muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von opiat-/opioidabhängigen Patienten verordnet werden, vorzugsweise in Zentren, die auf die Behandlung von Opiat-/Opioidabhängigkeit spezialisiert sind.

Die Dosis wird ausschließlich vom Arzt oder von einer vom Arzt beauftragten Person verabreicht. Die Menge darf nie vom Patienten abgemessen werden. Die geeignete Dosis wird dem Patienten nur für die sofortige Einnahme und zur Anwendung nach Anordnung des Arztes ausgehändigt.

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 kleinstmögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Erwachsene

Im Allgemeinen wird die anfängliche Dosis zwischen 10-30 mg liegen. In Fällen, in denen eine hohe Toleranz gegenüber Opioiden besteht, wird die normale Anfangsdosis zwischen 25-40 mg liegen. Mit Erreichen der Erhaltungstherapie wird empfohlen, die Dosis jeweils maximal um 10 mg zu erhöhen. Bei der Mehrheit der Patienten unter Erhaltungstherapie werden 60-120 mg pro Tag für eine wirksame und sichere Behandlung erforderlich sein, bei einigen kann jedoch eine höhere Dosierung notwendig sein. Die Dosierung sollte auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung bestimmt werden.

Methadon wird in der Regel einmal täglich eingenommen. Wenn es häufiger eingenommen wird, besteht das Risiko von Akkumulation und Überdosierung. Die höchste empfohlene Dosis, die selten angewendet werden sollte, liegt bei 150 mg/Tag (sofern die nationalen Leitlinien nichts anderes empfehlen). Der Grund für diese Einschränkung liegt in der erhöhten Häufigkeit von QT-Verlängerung, Torsades de Pointes und Fällen von Herzstillstand in höheren Dosisbereichen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient mit einem gemischt wirkenden Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin) behandelt wurde, sollte die Dosis bei Einleitung der Methadonbehandlung schrittweise reduziert werden. Wenn die Methadonbehandlung unterbrochen und eine Umstellung auf Buprenorphin sublingual geplant ist (vor allem in Kombination mit Naloxon), sollte die Dosis Methadon zunächst auf bis 30 mg/Tag reduziert werden, um die anfänglichen Entzugserscheinungen durch Buprenorphin/Naloxon zu vermeiden.

Abbruch der Behandlung:

Ein Absetzen der Behandlung muss immer sehr langsam erfolgen, in wöchentlichen Schritten von 5-10 mg über mehrere Wochen bis Monate. Während dieser Zeit der schrittweisen Dosisreduzierung ist es notwendig, auf ein Wiederauftreten von Entzugserscheinungen, die eine Rückkehr zur vorherigen Dosierung erforderlich machen würden, und das erneute Auftreten von Suchtverhalten zu achten.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten wird empfohlen, die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist es ratsam, die Dosis zu reduzieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 und auch Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren vor. Daher wird die Anwendung von Misyo bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Misyo ist ausschließlich zum Einnehmen unter ärztlicher Aufsicht.

Der Patient erhält die erforderliche Menge vom Arzt oder von einer vom Arzt beauftragten Person und nimmt sie sofort ein. Die erforderliche Menge wird ausschließlich vom Arzt oder von einer vom Arzt beauftragten Person abgemessen.

Eine Behandlung zuhause muss vom Arzt verordnet werden.

Eine Verordnung für die Behandlung zuhause darf nicht ausgestellt werden, wenn die Untersuchungen und Tests des Arztes ergeben, dass der Patient Substanzen konsumiert, die in Kombination mit der Substitutionsbehandlung gefährlich sein können, unter Berücksichtigung der Toleranzentwicklung, eine stabile Erhaltungsdosis noch nicht erreicht wurde oder wenn ein Substanzmissbrauch durch den Patienten vorliegt.

Misyo enthält Sorbitol, das bei einigen Personen die Bioverfügbarkeit von Methadon beeinflussen könnte. Wenn diese Personen zwischen Misyo und anderen Methadon-haltigen Arzneimitteln, die kein Sorbitol enthalten, wechseln, kann es zu klinisch relevanten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Methadon kommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzoate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anwendung während eines akuten Asthmaanfalls
- Akuter Alkoholismus
- Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit diesen
- Fehlende Abhängigkeit von Opioidsubstanzen
- Personen mit QT-Verlängerung, einschließlich angeborenem langem QT-Syndrom
- Wie alle Opioidanalgetika sollte dieses Arzneimittel bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden, da es bei Patienten mit schweren Leberschäden eine portosystemische Enzephalopathie fördern kann.

Eine Anwendung während der Entbindung wird nicht empfohlen, da die verlängerte Wirkdauer das Risiko einer Atemdepression bei Neugeborenen erhöht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist ratsam, die Dosis bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenerkrankungen oder schweren chronischen Lebererkrankungen und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand zu reduzieren.

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 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. Methadon kann Schläfrigkeit verursachen und das Bewusstsein beeinträchtigen. Nach wiederholter Anwendung kann sich allerdings eine Toleranz gegenüber diesen Wirkungen entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Misyo kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben.

Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung (OUD) 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 Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Einnahme von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung (OUD) sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Entzugssyndrom

Eine abrupte Beendigung der Behandlung kann zu Entzugerscheinungen führen, die zwar denen von Morphin ähneln, aber weniger intensiv sind und länger anhalten. Ein Absetzen der Behandlung sollte daher schrittweise erfolgen.

Atemdepression

Wie andere Opioide sollte auch Methadon bei Patienten mit Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Cor pulmonale und bei Personen mit erheblich eingeschränkter Atemreserve, vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, Hypoxie oder Hyperkapnie mit Vorsicht eingesetzt werden. 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 des bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung und Toxizität von Methadon gleichen im Wesentlichen denen für Morphin, obwohl es heißt, dass Methadon eine größere atemdepressive und eine geringere sedierende Wirkung als eine äquianalgetische Dosis Morphin hat. Die toxischen Dosen sind sehr variabel, da eine regelmäßige Anwendung zur Toleranz führt. Ein Lungenödem ist eine häufige Begleiterscheinung einer Überdosierung, während die Eigenschaft von Methadon, dosisabhängig Histamin freizusetzen, für zumindest einige Fälle von Urtikaria und Juckreiz in Verbindung mit der Einnahme von Methadon verantwortlich zu machen ist.

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.

Kopfverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Methadon und seine Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit zu erhöhen, kann bei einem Schädeltrauma, anderen intrakraniellen Läsionen oder bereits vorliegendem erhöhten Hirndruck erheblich verstärkt werden. Darüber hinaus produzieren Opioide Nebenwirkungen, die den klinischen Verlauf von Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern können. Bei solchen Patienten darf Methadon nur mit Vorsicht angewendet werden und nur, wenn es als unbedingt erforderlich erachtet wird.

Methadon besitzt das Potenzial, den Hirndruck zu erhöhen, insbesondere, wenn er bereits erhöht ist.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Misyo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn eine Entscheidung zur gleichzeitigen Verordnung von Misyo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen mit Sedativa getroffen wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten müssen 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).

Leberfunktionsstörung

Vorsicht ist bei leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion geboten, da bei diesen Patienten nach mehrfacher Verabreichung von Methadon das Risiko einer erhöhten systemischen Exposition besteht. Bei Patienten mit einer stabilen chronischen Lebererkrankung kann die übliche Dosis von Methadon angewendet werden. Wenn die Leberfunktion nach einer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion oder längerem Alkoholkonsum beeinträchtigt ist, muss die Behandlung mit Methadon sorgfältig überwacht werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Dosen von über 50 mg verordnet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bei der Anwendung von Methadon Vorsicht geboten. Das Dosisintervall sollte auf mindestens 32 Stunden verlängert werden, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 10-50 ml/min beträgt, und auf 36 Stunden, wenn die GFR unter 10 ml/min liegt.

Magen-Darm-Motilität

Opioide wie Methadon können Verstopfung verursachen, was bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen besonders gefährlich ist; daher sollten frühzeitig Maßnahmen zur Vermeidung von Verstopfung eingeleitet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Methadon kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für Erkrankungen der Gallenwege und Pankreatitis steigt. Daher ist Methadon bei Patienten mit Pankreatitis oder Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht anzuwenden.

Hypoglykämie

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

Nebenniereninsuffizienz

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz hervorrufen, die eine Überwachung und Glukokortikoid-Ersatztherapie erfordert. Symptome der Nebenniereninsuffizienz können u. a.

Folgendes umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel oder niedrigen Blutdruck.

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.

Neugeborene/Kinder

Es besteht die Gefahr einer erheblichen Atemdepression bei Neugeborenen. Die Anwendung von Methadon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da klinische Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit fehlen.

Weitere Warnhinweise

Säuglinge, deren Mütter Methadon erhalten, können unter Entzugserscheinungen leiden. Methadon sollte bei Patienten mit Anfallsleiden, Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Prostatahyperplasie, Hypotonie, Schock, entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen oder Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden.

Methadon sollte bei Patienten, die gleichzeitig andere Narkotika, Anästhetika, Phenothiazine, andere Tranquilizer, Hypnotika, trizyklische Antidepressiva und andere ZNS-Depressiva (einschließlich Alkohol) anwenden, mit Vorsicht und in reduzierter Dosierung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und Torsades de pointes wurden während der Behandlung mit Methadon, insbesondere in hohen Dosen (> 100 mg/Tag) berichtet.

Methadon sollte bei Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung eines verlängerten QT-Intervalls mit Vorsicht angewendet werden, z. B. bei

- kardialen Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte,
- fortgeschrittener oder ischämischer Herzkrankheit,
- Lebererkrankungen,
- plötzlichen Todesfällen in der Familienanamnese,
- Elektrolytanomalien, d. h. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie,
- gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, die ein Potenzial für eine QT-Verlängerung besitzen,
- gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, die Elektrolytanomalien verursachen können,
- gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die mit einem gemischt wirkenden Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin) behandelt werden, sollte die Dosis bei Einleitung der Methadonbehandlung schrittweise reduziert werden. Wenn die Methadonbehandlung unterbrochen und eine Umstellung auf Buprenorphin sublingual geplant ist (vor allem in Kombination mit Naloxon), sollte die Dosis Methadon zunächst auf bis 30 mg/Tag reduziert werden, um die anfänglichen Entzugserscheinungen durch Buprenorphin/Naloxon zu vermeiden.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, oder im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Substanzen, die ein Potenzial für eine QT-Verlängerung besitzen, wird eine EKG-Untersuchung vor der Methadonbehandlung und eine weitere EKG-Untersuchung nach Erreichen der Erhaltungsdosis empfohlen.

Die EKG-Überwachung bei Patienten ohne bekannte Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung wird empfohlen, bevor die Dosis über 100 mg/Tag erhöht wird, sowie sieben Tage nach der Dosiserhöhung. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit einer das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkung erhalten, ist Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Sorbit, flüssig, nicht kristallisierend, (E420), entsprechend 210 mg Sorbit.

Die additive Wirkung von gleichzeitig verabreichten Produkten, die Sorbit (oder Fructose) und die Aufnahme von Sorbit (oder Fructose) über die Nahrung enthalten, muss berücksichtigt werden. Der Gehalt an Sorbitol in Arzneimitteln zum Einnehmen kann die Bioverfügbarkeit anderer, gleichzeitig verabreichter, Arzneimittel zum Einnehmen beeinflussen. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Natriumbenzoat (E211) pro ml. Obwohl dieses Medikament nicht für die Verwendung bei Neugeborenen bestimmt ist, ist es wichtig zu wissen, dass eine erhöhte Bilirubinämie nach Verdrängung von Bilirubin aus Albumin aufgrund des Vorhandenseins von Benzoat einen Neugeborenenikterus verstärken und zu einem Kernikterus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

P-Glykoproteininhibitoren: Methadon ist ein Substrat von P-Glykoprotein; alle Arzneimittel, die P-Glykoprotein hemmen (z. B. Chinidin, Verapamil, Ciclosporin), können daher die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Die pharmakodynamische Wirkung von Methadon kann auch durch eine erhöhte Passage durch die Blut-Hirn-Schranke verstärkt werden.

CYP3A4-Enzym-Induktoren: Methadon ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Durch Induktion von CYP3A4 nimmt die Clearance von Methadon zu, und der Plasmaspiegel nimmt ab. Induktoren dieses Enzyms (Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Nevirapin, Rifampicin, Efavirenz, Amprenavir, Spironolacton, Dexamethason, Hypericum perforatum (Johanniskraut)) können den Leberstoffwechsel anregen. Zum Beispiel verringerte sich bei Patienten, die mit Methadon (35-100 mg täglich) behandelt wurden, nach drei Wochen Behandlung mit täglich 600 mg Efavirenz die mittlere maximale Plasmakonzentration und AUC um 48 % bzw. 57 %.

Die Folgen der Enzyminduktion sind stärker ausgeprägt, wenn der Induktor nach Beginn der Behandlung mit Methadon angewendet wird. Entzugsserscheinungen wurden als Folge einer solchen Wechselwirkung gemeldet, weshalb es notwendig sein kann, die Methadondosis zu erhöhen. Wenn die Behandlung mit einem CYP3A4-Induktor unterbrochen wird, sollte die Methadondosis reduziert werden. Die gleichzeitige Anwendung von Methadon mit Metamizol, einem Induktor von metabolisierenden Enzymen, einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, kann eine Reduktion der Plasmakonzentration von Methadon mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Methadon Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

CYP3A4-Hemmer: Methadon ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Durch Hemmung von CYP3A4 wird die Clearance von Methadon verringert. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Cannabinoide, Clarithromycin, Delavirdin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Grapefruitsaft, Cimetidin, Itraconazol, Ketoconazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon und Telithromycin) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methadon führen. Eine 40-100%ige Erhöhung des Verhältnisses zwischen Serumspiegel und Methadondosis wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluvoxamin berichtet. Wenn diese Arzneimittel Patienten, die Methadon erhalten, verordnet werden, sollte man die Gefahr einer Überdosierung berücksichtigen.

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

Arzneimittel, die den Säuregrad des Urins beeinflussen: Methadon ist eine schwache Base. Säuerungsmittel des Urins (wie Ammoniumchlorid und Ascorbinsäure) erhöhen die renale Clearance von

Methadon. Patienten, die mit Methadon behandelt werden, wird empfohlen, Arzneimittel mit Ammoniumchlorid zu meiden.

Gleichzeitige Behandlung einer HIV-Infektion: Einige Protease-Inhibitoren (Amprenavir, Nelfinavir, Abacavir, Lopinavir/Ritonavir und Ritonavir/Saquinavir) scheinen die Serumspiegel von Methadon zu verringern. Wenn Ritonavir allein angewendet wird, wurde eine doppelte AUC von Methadon beobachtet. Die Plasmaspiegel von Zidovudin (ein Nukleosidanalogon) steigen unter Methadon nach oraler und intravenöser Verabreichung von Zidovudin an. Das ist deutlicher nach oraler als nach intravenöser Anwendung von Zidovudin. Diese Beobachtungen werden wahrscheinlich durch die Hemmung der Glucuronidierung von Zidovudin und der damit einhergehenden verminderten Clearance von Zidovudin verursacht. Während der Behandlung mit Methadon müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Zidovudintoxizität beobachtet werden, um die Zidovudindosis bei Bedarf zu reduzieren. Aufgrund der gegenseitigen Wechselwirkungen zwischen Zidovudin und Methadon (Zidovudin ist ein CYP3A4-Induktor) können bei gleichzeitiger Anwendung typische Opioidentzugserscheinungen (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Reizbarkeit) auftreten.

Didanosin und Stavudin: Methadon verzögert die Resorption und erhöht den First-Pass-Metabolismus von Stavudin und Didanosin, was zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stavudin und Didanosin führt. Methadon kann die Serumspiegel von Desipramin verdrängen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Opioidantagonisten: Naloxon und Naltrexon heben die Wirkungen von Methadon auf und lösen einen Entzug aus. Buprenorphin kann ebenfalls Entzugserscheinungen auslösen.

ZNS-Depressiva: Arzneimittel mit einer hemmenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem können Atemdepression, Hypotonie, starke Sedierung oder Koma verursachen, weshalb es erforderlich sein kann, die Dosierung von einem oder beiden der beteiligten Arzneimittel zu reduzieren. Unter einer Behandlung mit Methadon verursacht die langsam ausgeschiedene Substanz Methadon eine langsame Toleranzentwicklung und jede Erhöhung der Dosis kann nach 1-2 Wochen eine Atemdepression verursachen. Die Anpassung der Dosis muss daher vorsichtig vorgenommen und unter sorgfältiger Beobachtung schrittweise erhöht werden.

Anästhetika, Sedativa/Hypnotika (einschließlich Barbiturate, Chloralhydrat und CLM), Anxiolytika, Phenothiazine, Neuroleptika und Antidepressiva erhöhen bei gleichzeitiger Anwendung die allgemeine dämpfende Wirkung von Methadon. (siehe Abschnitt 4.4). Antipsychotika können die sedierenden Effekte und blutdrucksenkende Wirkung von Methadon verstärken. 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. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Hemmung der Peristaltik: Die gleichzeitige Anwendung von Methadon und die Peristaltik hemmenden Arzneimitteln (Loperamid und Diphenoxylat) kann eine schwere Obstipation verursachen und die ZNS-dämpfende Wirkung verstärken. Opioidanalgetika in Kombination mit Antimuskarinika können, vor allem bei langfristiger Anwendung, eine schwere Obstipation oder Darmparalyse verursachen.

QT-Verlängerung: Methadon sollte nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika (Sotalol, Amiodaron und Flecainid), Antipsychotika (Thioridazin, Haloperidol, Sertindol und Phenothiazine), Antidepressiva (Paroxetin, Sertralin) oder Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin).

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.

MAO-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern kann zu einer verstärkten ZNS-Hemmung, ausgeprägter Hypotonie und/oder Apnoe führen. Methadon darf nicht mit MAO-Hemmern bzw. innerhalb zwei Wochen nach einer solchen Behandlung (siehe Abschnitt 4.3) angewendet werden.

Analgetika

Bei Patienten mit körperlichem Trauma, postoperativen Schmerzen oder anderweitig verursachten akuten Schmerzen, die eine stabile Dosis Methadon erhalten, kann nicht erwartet werden, dass dies ihnen eine analgetische Wirkung bietet. Diese Patienten benötigen Analgetika, einschließlich Opioide, wie sie bei anderen Patienten mit ähnlichen Schmerzzuständen gegeben werden. Aufgrund der durch Methadon verursachten Opioidtoleranz sind bei Methadonpatienten, die Opioide zur Behandlung akuter Schmerzen erhalten, oft etwas höhere und/oder häufigere Dosierungen erforderlich, als dies bei anderen, nicht-toleranten Patienten erforderlich ist.

Wechselwirkungen mit diagnostischen Tests/Laboruntersuchungen

Magenentleerungsstudien

Opioidanalgetika verzögern die Magenentleerung und verursachen dadurch ungültige Testergebnisse.

Bildgebung der Leber mit Technetium Tc 99m-Disofenin

Da Opioidanalgetika eine Verengung des Sphinkter Oddi und einen erhöhten Druck in den Gallenwegen verursachen können, gelangt Technetium Tc 99m-Disofenin möglicherweise nicht in den Dünndarm, was zu einer verzögerten Darstellung führt und somit einer Obstruktion des gemeinsamen Gallengangs ähneln kann.

Erhöhung des Liquordrucks

Der Liquordruck kann sich erhöhen; der Effekt tritt als Folge einer durch Atemdepression induzierten Kohlendioxidretention auf.

Amylase- oder Lipaseplasmakonzentration

Die Plasmakonzentration an Amylase oder Lipase kann zunehmen, da Opioidanalgetika Kontraktionen des Sphinkter Oddi und einen erhöhten Druck in den Gallenwegen verursachen können; die Tests zur Bestimmung dieser Enzyme können bis zu 24 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels beeinträchtigt sein.

Urintests

Methadon kann Urintests beeinflussen und bei Dopingkontrollen ein positives Ergebnis verursachen.

Schwangerschaftstest

Methadon kann Urin-Schwangerschaftstests beeinträchtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Methadon bei schwangeren Frauen zur Behandlung einer Opioidsucht angewendet wird, kann es verschiedene nachteilige Wirkungen auf den Fötus und das Neugeborene verursachen. Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft chronisch mit Methadon behandelt wurden, können Entzugserscheinungen/Atemdepression auftreten. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beobachtungsstudien berichten über angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft aufgrund einer Opioidabhängigkeit mit Methadon behandelt wurden. Aufgrund von Limitationen der Studien sowie potenzieller Störfaktoren im Zusammenhang mit einer

Opioidabhängigkeit (einschließlich mütterlicher, familiärer und sozioökonomischer Faktoren) kann ein kausaler Zusammenhang mit Methadon nicht beurteilt werden.

Vor der Anwendung bei schwangere Frauen sollte wegen der möglichen negativen Auswirkungen auf den Fötus und das Neugeborene wie Atemdepression, niedriges Geburtsgewicht, Entzugserscheinungen bei dem Neugeborenen und einer erhöhten Rate von Totgeburten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Eine adäquate Substitution und Prävention von Entzugserscheinungen während der Schwangerschaft muss jedoch gewährleistet sein, um Schäden am Fötus zu minimieren.

Es kann notwendig sein, bei Auftreten von Methadonentzugssymptomen die Dosierung zu erhöhen.

Während der Schwangerschaft wurden eine erhöhte Clearance und niedrigere Plasmaspiegel berichtet. In Anbetracht des Wohlbefindens des Fötus kann es ratsam sein, die Tagesdosis aufzuteilen, um hohe Spitzenplasmakonzentrationen zu vermeiden und den beschleunigten Abbau von Methadon zu kompensieren und so die Entzugserscheinungen zu verhindern. Eine Dosisreduktion oder ein Drogenentzug während der Schwangerschaft darf immer nur unter sorgfältiger Überwachung der Mutter und nur nach einer strengen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Der Entzug des Neugeborenen muss auf einer geeigneten Kinderintensivstation erfolgen, da die Behandlung mit Methadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit des Fötus sowie zu Entzugserscheinungen bei Neugeborenen führen kann, die einer Behandlung bedürfen. Etwa 60-80 % der Neugeborenen benötigen aufgrund des neonatalen Abstinenzsyndroms eine stationäre Behandlung. Eine Dosisanpassung (insbesondere Dosisreduktion) kann innerhalb von 1-2 Wochen nach der Geburt erforderlich sein.

Von der Einnahme einer Methadonlösung kurz vor und während der Geburt wird wegen der Gefahr einer Atemdepression bei dem Neugeborenen abgeraten.

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 menschliche weibliche Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen.

Studien bei Männern in Methadonprogrammen haben gezeigt, dass Methadon das Testosteron im Serum reduziert und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Die Spermienzahl von mit Methadon behandelten Männern war doppelt so hoch wie die der Kontrollen, aber dies spiegelt den Mangel an Verdünnung mit Samenflüssigkeit wider.

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

Methadon hat während und nach der Behandlung großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Schläfrigkeit verursachen und die Aufmerksamkeit verringern kann. Die Zeitspanne, nach der diese Tätigkeiten wieder sicher aufgenommen werden können, ist individuell sehr unterschiedlich und muss vom Arzt beurteilt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Methadon sind in der Regel die gleichen wie bei anderen Opioiden, am häufigsten treten Übelkeit und Erbrechen auf, was bei etwa 20 % der Patienten beobachtet wird, die eine ambulante Behandlung mit Methadon erhalten, und bei denen die Kontrolle der Einnahme des Arzneimittels oft unbefriedigend gehandhabt wird.

Die längerfristige Anwendung von Methadon kann zu einer Morphin-ähnlichen Abhängigkeit führen. Die Entzugssyndrome sind ähnlich denen, die mit Morphin und Heroin beobachtet werden, jedoch weniger intensiv, doch länger andauernd.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Methadon ist die Atemdepression, die während der Phase der Stabilisierung auftreten kann. Apnoe, Schock und Herzstillstand wurden berichtet.

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse gegliedert. Diese Reaktionen wurden häufiger bei nicht-opioidtoleranten Personen beobachtet. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert: 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).

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Bei opioidabhängigen Patienten mit chronischer Hepatitis wurde von reversibler Thrombozytopenie berichtet.
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhte Prolaktin-Spiegel bei langfristiger Verabreichung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Flüssigkeitsretention
	Nicht bekannt	Anorexie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Euphorie, Halluzinationen
	Gelegentlich	Dysphorie, Unruhe, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, verminderte Libido
	Nicht bekannt	Abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Sedierung
	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen, Miosis, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Drehschwindel
	Nicht bekannt	Hörverlust

Herzerkrankungen	Selten	Bradykardie, Herzklopfen, Fälle von QT-Verlängerung und Torsade de pointes wurden berichtet, insbesondere unter hohen Methadondosen.
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Gesichtsrötung, Hypotonie
	Selten	Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Lungenödem, Verschlimmerung von Asthma, trockene Nase, Atemdepression besonders unter hohen Dosen
	Selten	Atemstillstand
	Nicht bekannt	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Verstopfung
	Gelegentlich	Xerostomie, Glossitis
	Selten	Darmträgheit (Ileus)
	Nicht bekannt	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallengangdyskinesie
	Nicht bekannt	Dysfunktion des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Vorübergehender Hautausschlag, Schwitzen
	Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, anderer Hautausschlag und in sehr ungewöhnlichen Fällen blutende Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnverhaltung, antidiuretische Wirkung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Verringerte Potenz, Galactorrhoe, Dysmenorrhoe und Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Ödeme an den unteren Extremitäten, Asthenie, Ödeme, Hypothermie
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

Bei der langfristigen Behandlung mit Methadon, wie bei einer Erhaltungsbehandlung, nehmen die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Häufigkeit und Stärke graduell ab. Dennoch bleiben Obstipation und verstärktes Schwitzen 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

Symptome

Eine erhebliche Überdosierung ist charakterisiert durch Atemdepression, extreme Schläfrigkeit bis zu Stupor oder Koma, maximal verengte Pupillen, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, kalte und klamme Haut und manchmal Bradykardie und Hypotonie. Über Hypoglykämie wurde berichtet. Schwere Überdosierungen können, insbesondere bei intravenöser Verabreichung zu Apnoe, Kreislaufkollaps, Herzstillstand und Tod führen. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Methadon beobachtet.

Behandlung

Offene Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Es können Opiatantagonisten erforderlich sein, es sollte aber berücksichtigt werden, dass Methadon eine lange Wirkung (36 bis 48 Stunden) besitzt, während die Antagonisten nur 1 bis 3 Stunden wirken, sodass die Behandlung mit den Antagonisten nach Bedarf wiederholt werden muss. Antagonisten sollten nicht verabreicht werden, wenn keine klinisch signifikante respiratorische oder kardiovaskuläre Depression vorliegt. Die Verabreichung von Naloxon wird empfohlen.

Sauerstoff, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sind bei Bedarf anzuwenden. Bei körperlich betäubungsmittelabhängigen Personen löst die Verabreichung der üblichen Dosis eines Betäubungsmittelantagonisten akute Entzugsserscheinungen aus, die Anwendung eines Antagonisten bei diesen Person sollte möglichst vermieden werden. Falls dies zur Behandlung einer schweren Atemdepression dennoch erforderlich ist, sollte dabei mit größter Vorsicht vorgegangen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit
ATC-Code: N07BC02

Wirkmechanismus

Methadon ist ein starker Opioidagonist, der überwiegend am μ -Rezeptor wirkt. Die analgetische Aktivität des Racemats basiert fast ausschließlich auf dem *l*-Isomer, das eine mindestens 10-mal stärkere analgetische Wirkung besitzt das *d*-Isomer. Das *d*-Isomer besitzt keine signifikante atemdepressive Wirkung, besitzt jedoch antitussive Wirkungen. Methadon wirkt auch agonistisch an den κ und δ Opiatrezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Diese Wirkungen führen zu Analgesie, Atemdepression, Unterdrückung von Husten, Übelkeit und Erbrechen (*über* eine Wirkung auf die Chemorezeptortriggersonne) und Verstopfung. Eine Wirkung auf den Kern des Oculomotorius und vielleicht auf Opioidrezeptoren in den Pupillenmuskeln verursacht die Pupillenverengung.

Alle diese Wirkungen lassen sich mit Naloxon aufheben, mit einem pA_2 -Wert ähnlich wie dem Anti-Antagonismus von Morphin. Wie viele basische Substanzen dringt Methadon in Mastzellen ein und führt über einen nicht-immunologischen Mechanismus zur Freisetzung von Histamin. Es verursacht eine Abhängigkeit vom Morphin-Typ.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Methadon ist eines der fettlöslichen Opioide und wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Es unterliegt jedoch einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 80 %. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 5-7 Tagen erreicht.

Verteilung

Methadon wird an Albumin und andere Plasmaproteine und Gewebeproteine (wahrscheinlich Lipoproteine) gebunden, die Konzentrationen in der Lunge, Leber und Nieren sind wesentlich höher als im Blut. Die Pharmakokinetik von Methadon ist ungewöhnlich, da es in erheblichem Maß an Proteine und Gewebe gebunden wird und nur ein ziemlich langsamer Austausch aus diesem Gewebereservoir und dem Plasma stattfindet. Methadon wird im Schweiß ausgeschieden und lässt sich im Speichel, in der Muttermilch und im Nabelschnurblut nachweisen.

Biotransformation

Der Metabolismus von Methadon wird hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert, in geringerem Umfang sind jedoch auch CYP2D6 und CYP2B6 beteiligt. Die Metabolisierung besteht hauptsächlich aus der N-Demethylierung, die die wichtigsten Metaboliten produziert: 2-Ethyliden, 1,5-Dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP) und 2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrrolidin (EMDP), die beide inaktiv sind. In gewissem Umfang findet auch eine Hydroxylierung zu Methadol statt, gefolgt von einer N-Demethylierung zu Normethadol. Es treten auch andere metabolische Reaktionen auf, und es sind mindestens acht weitere Metaboliten bekannt.

Elimination

Die Halbwertszeit nach einer einzigen oralen Dosis beträgt 12-18 Stunden (Mittelwert 15 Stunden), was teilweise auf die Verteilung in Gewebespeicher, sowie auf die metabolische und renale Clearance zurückzuführen ist. Bei regelmäßiger Einnahme ist das Gewebereservoir bereits teilweise gefüllt, weshalb sich die Halbwertszeit auf 13-47 Stunden verlängert (im Mittel 25 Stunden), die nur durch die Clearance erklärt wird.

Methadon und seine Metaboliten werden in unterschiedlichem Umfang in den Faeces und im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung von Methadon lässt sich durch die Ansäuerung des Urins deutlich erhöhen. Etwa 30 % der Dosis wird in den Faeces ausgeschieden. Dieser Prozentsatz nimmt jedoch in der Regel bei höheren Dosen ab. Über 75 % der gesamten Eliminierung erfolgt unkonjugiert.

Besondere Personengruppen

Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen. Die Clearance von Methadon bei älteren Personen (>65 Jahre) nimmt nur in einem gewissen Umfang ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Mäusen verringert Methadon die Östriol- und FSH-Werte, was zu einer Erhöhung der Resorptionsstellen und einer Abnahme der Implantationen führte, während sich die Verabreichung von

Methadon an männliche Ratten vor der Paarung durch verringerte LH- und Testosteron-Spiegel nachteilig auf ihre Nachkommen auswirkte, und insbesondere zu einer Verringerung des Geburtsgewichts und einer erhöhten neonatalen Sterblichkeit führte. Methadon verursacht bei Hamstern eine sexuelle Dysfunktion, die sowohl die sexuelle Leistungsfähigkeit als auch die sexuelle Motivation betraf.

Methadon in hohen Dosen verursacht bei Murmeltieren, Hamstern und Mäusen Geburtsdefekte, die meistens als Exenzephalie und Defekte im zentralen Nervensystem berichtet wurden. Bei Mäusen wurde gelegentlich Rachischisis im Halsbereich berichtet. Bei Hühnerembryonen wurde berichtet, dass sich das Neuralrohr nicht schloss. Methadon war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Bei Ratten fand sich eine geringere Anzahl an Nachkommen, eine erhöhte Sterblichkeit, Wachstumsstörungen, neurologische Auswirkungen auf das Verhalten und ein geringeres Gewicht des Gehirns der Jungtiere. Bei Mäusen fand sich neben einer geringeren Anzahl an Nachkommen eine verminderte Verknöcherung der Zehen, des Sternums und des Schädels. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.) (E420)
Glycerol (E422)
Natriumbenzoat (E211)
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Brillantblau FCF (E133)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 90 Tage.

Haltbarkeit nach Verdünnung: 14 Tage (bei Verdünnung auf eine Konzentration von 1 mg/ml oder 5 mg/ml und Aufbewahrung in PET Flaschen)

Nach Anbruch und Verdünnung:

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Braunglas (Typ-III) mit PP28-Schraubverschluss mit PE-Liner oder mit PP28 Schraubverschluss und kindergesichertem Ring mit Prägung und PE-Liner in einem Umkarton.

Packungsgrößen: Flaschen zu 100 ml und 1.000 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel wird in Dispensierpackungen geliefert, die nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden dürfen.

Dieses Arzneimittel muss mit gereinigtem Wasser verdünnt werden, um eine 1-mg/ml- oder 5-mg/ml-Methadonhydrochlorid-Lösung zum Einnehmen herzustellen, bevor es vom Patienten eingenommen wird.

Die 1-mg/ml-Methadonhydrochlorid-Lösung zum Einnehmen wird durch Verdünnen von 1 Teil des Konzentrats mit 9 Teilen gereinigtem Wasser (10-fache Verdünnung) hergestellt.

Die 5-mg/ml-Methadonhydrochlorid-Lösung zum Einnehmen wird durch Verdünnen von 1 Teil des Konzentrats mit 1 Teil gereinigtem Wasser (2-fache Verdünnung) hergestellt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
1000 Ljubljana
Slowenien
Tel.: +386 70 390 711
Fax: +386 5191 116
E-Mail: info@innfarm.si

8. ZULASSUNGSNUMMER

87002.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.09.2013
Verlängerung der Zulassung: 24.04.2018

10. STAND DER INFORMATION

06.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel