

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Methaddict® 5 mg Tabletten  
Methaddict® 10 mg Tabletten  
Methaddict® 40 mg Tabletten

Wirkstoff: Methadonhydrochlorid

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

**Methaddict 5 mg**

1 Tablette enthält 5 mg Methadonhydrochlorid.

**Methaddict 10 mg**

1 Tablette enthält 10 mg Methadonhydrochlorid.

**Methaddict 40 mg**

1 Tablette enthält 40 mg Methadonhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

**Methaddict 5 mg**

Methaddict 5 mg sind weiße, runde Tabletten mit der Prägung „5“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

**Methaddict 10 mg**

Methaddict 10 mg sind weiße, runde, Tabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

**Methaddict 40 mg**

Methaddict 40 mg sind weiße, runde Tabletten mit der Prägung „40“ auf einer Seite und einer Kreuzbruchkerbe auf der anderen Seite.

**Methaddict 5 mg/- 10 mg**

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**Methaddict 40 mg**

Die Tablette kann in gleiche Viertel geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Anwendung im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes in der Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, welches die medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht.

Die Substitutionsbehandlung mit Methadon sollte von einem in der Behandlung

Opiat-/Opioidabhängiger erfahrenen Arzt vorzugsweise in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit spezialisiert haben.

Im Falle einer Take-home-Verschreibung 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 verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet. Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-home-Verschreibung sofort einzustellen.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

**Methaddict 5 mg/- 10 mg**

Die Verordnung soll von Ärzten erfolgen, die Erfahrungen in der Behandlung Drogenabhängiger besitzen und die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

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 unsicher oder unbekannt ist, 20 mg Methadonhydrochlorid, bei Patienten mit bekannter Toleranzschwelle und Opiat-Dauergebrauch 40 mg Methadonhydrochlorid. In extremen Einzelfällen kann die initiale Tagesdosis bis maximal 100 mg Methadonhydrochlorid betragen.

Die Anfangsdosis sollte morgens verabreicht werden. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung kann zur Vermeidung eines Entzugssyndroms in Einzelfällen am Abend des ersten Tages eine eventuell zusätzlich erforderliche Menge gegeben werden. 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 einwöchige ärztliche Beobachtungszeit liegen. Die Dosisanpassung ist been-

det, sobald keine Entzugssymptome mehr auftreten; die Grenzen der individuellen Verträglichkeit sind dabei zu beachten. 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.

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.

Umstellung

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

**Methaddict 40 mg**

Die Verordnung soll von Ärzten erfolgen, die Erfahrungen in der Behandlung Drogenabhängiger besitzen und die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

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 unsicher oder unbekannt ist, 20 mg Methadonhydrochlorid, bei Patienten mit bekannter Toleranzschwelle und Opiat-Dauergebrauch 40 mg Methadonhydrochlorid. In extremen Einzelfällen kann die initiale Tagesdosis bis maximal 100 mg betragen. Für die erforderliche individuelle Dosierung während der Einstellungsphase stehen niedriger dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

Die Anfangsdosis sollte morgens verabreicht werden. Abhängig von der subjektiven

ven und objektiven Wirkung kann zur Vermeidung eines Entzugssyndroms in Einzelfällen am Abend des ersten Tages eine eventuell zusätzlich erforderliche Menge gegeben werden. 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 einwöchige ärztliche Beobachtungszeit liegen. Die Dosisanpassung ist beendet, sobald keine Entzugssymptome mehr auftreten; die Grenzen der individuellen Verträglichkeit sind dabei zu beachten. Für diesen Dosierungsbereich stehen niedriger dosierte Darreichungsformen zur Verfügung. 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 Abschluss von Nebenkonsum eingenommen werden. Die Bestimmung von Methadon-Plasmaspiegeln wird empfohlen.

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.

#### Umstellung

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

#### Art und Dauer der Anwendung

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

Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die orale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung darstellt.

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamt-

konzeptes 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 Behandlungen) bis zur Dauermedikation reichen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Methaddict darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Methadonhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei Behandlung mit MAO-B-Hemmern.

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Warnhinweise

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei

- stark gefährdeten Patienten: Suizidversuche mit Opiaten, vor allem in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das Zentralnervensystem (ZNS) einwirkenden 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, wie bei anderen My-Agonisten auch, 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 vermutterter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie.

Die Beeinträchtigung der Sexualfunktionen bei männlichen Patienten unter Methadon ist eine bekannte Nebenwirkung der Substanz. 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.

Methadon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial und kann bei längerer und wiederholter Anwendung Sucht erzeugen. Es entwickelt sich eine physische und psychische Abhängigkeit sowie Toleranz. Bei abruptem Absetzen sind schwere, z. T. lebensbedrohliche Entzugssymptome zu erwarten.

Methadon darf nur bei opiat-/opioidabhängigen Patienten durch zur Substitution ermächtigte Ärzte angewendet werden, da die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen bei Patienten ohne Opiattoleranz zu schweren Intoxikationen bis hin zu tödlichem Ausgang führen können.

##### Vorsichtsmaßnahmen

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden bzw. atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen
- Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss
- erhöhtem Hirndruck
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Pankreatitis
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen
- Phäochromozytom
- Hypothyreoidismus
- moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion
- bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie
- klinisch signifikanter Bradykardie
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

##### Herzrhythmusstörungen

Klinische Studien haben Hinweise darauf erbracht, dass unter My-Opiat-Rezeptoragonisten häufig eine Verlängerung des QT-Intervalls auftritt und folglich ein Risiko des Auftretens von polymorpher ventrikulärer Tachykardie (Torsade de Pointes) besteht. Bei Patienten, bei denen die poten-

ziellen Vorteile der Methadonbehandlung das Tachykardierisiko übersteigen, sollte vor Therapieeinleitung und nach zwei Behandlungswochen ein EKG abgeleitet werden, um die Wirkung von Methadonhydrochlorid auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. In ähnlicher Weise ist vor einer Erhöhung der applizierten Dosis die Anfertigung eines EKG angeraten.

Wie andere Opioide auch, sollte Methadon bei Patienten mit Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Cor pulmonale und bei Personen mit erheblicher eingeschränkter Atemreserve, vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, Hypoxie oder Hyperkapnie mit Vorsicht eingesetzt werden. Selbst bei den üblichen therapeutischen Betäubungsmittel-Dosen 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 Eosinophilie auftreten.

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Betäubungsmitteln und ihre Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, kann bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck bedeutsam verstärkt werden. Angesichts des Wirkprofils von Methadon als My-Agonist sollte seine Verwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen, und es sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich gehalten wird.

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

#### Methadonhydrochlorid-Entzug

Falls die verordnete Methadonhydrochlorid-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden-Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion im Nasenbereich, abdominale Symptome, Diarrhö, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollten sich der potenziellen Erfordernis bewusst sein, die Dosis abzuändern, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

Methaddict unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV). Die Belieferung von Rezepten durch die Apotheke wird durch die BtMVV geregelt. Der Arzt wird regelmäßige Urinscreenings (im Allgemeinen 2-mal monatlich in einer für den Patienten nicht erkennbaren zeitlichen Abfolge) durchführen, um einen eventuellen Drogenbeikonsum festzustellen.

Die Anwendung von Methaddict kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Methaddict zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methaddict nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei Opiaten sind folgende Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt:

Andere Narkoanalgetika, zentral wirksame Anästhetika, Phenothiazine, Tranquillizer, Hypnotika, Sedativa, trizyklische Antidepressiva und andere auf das ZNS dämpfend wirkende Mittel einschließlich Alkohol können zur Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu Atemdepression führen.

Pentazocin und Buprenorphin können bei heroinabhängigen oder methadonsubstituierten Patienten zu Entzugserscheinungen führen (siehe auch Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Buprenorphin und Methadonhydrochlorid sollten mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 20 Stunden eingenommen werden.

Mittel, die durch Enzyminduktion den Metabolismus in der Leber beeinflussen (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin oder Flunitrazepam), können zur Verringerung der Methadon-Plasmakonzentration und zu Entzugserscheinungen führen.

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

Arzneimittel, die durch Wirkungen auf das Cytochrom-P450-System den Metabolismus in der Leber beeinflussen (z. B. Cimetidin, Antimykotika, Antiarrhythmika, Kontrazeptiva), können die Plasmakonzentration von Methadon erhöhen bzw. die Wirkdauer verlängern.

Bei der Anwendung von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor Beginn der Substitutionstherapie können lebensbedrohliche depressive oder exzitatorische Wirkungen auf ZNS, Atmung und Kreislauf auftreten.

Das Auftreten dieser Wechselwirkungen ist von der individuellen Situation des Patienten, der jeweiligen Opiat-Toleranz sowie seinem sonstigen Gesundheitszustand abhängig. Für Methadon sind nicht alle aufgeführten Wechselwirkungen beschrieben worden, jedoch aus theoretischen Überlegungen nicht auszuschließen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Werden Schwangere substituiert, sollte wenn möglich eine maximale Tagesdosis von 20 mg Methadonhydrochlorid nicht überschritten werden. Die Substitution sollte ausschleichend vor der Entbindung beendet werden. Ist dies nicht möglich, muss der Entzug des Neugeborenen auf einer geeigneten Kinderintensivstation organisiert werden, da die Substitution 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 der Gebrauch von Methadon während der Schwangerschaft nicht zu einem deutlichen Anstieg kongenitaler Anomalien führt und keinen Einfluss auf die Entbindung hat.

Kinder methadonsubstituierter Mütter hatten ein vergleichsweise geringeres Geburtsgewicht und einen vergleichsweise geringeren Kopfumfang als nicht drogenexponierte Kinder. Entzugssymptome waren bei 56 von 92 Neugeborenen methadonsubstituierter Mütter aufgetreten.

Weiterhin wurden eine erhöhte Inzidenz von Otitis media, neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistige und motorische Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien beobachtet. Inwieweit ein möglicher Zusammenhang einer in utero Methadonexposition und einem Auftreten von SIDS („plötzlicher Kindstod“) besteht, kann zur Zeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Methadon wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Entscheidung über das Stillen muss im Einzelfall vom Arzt getroffen werden.

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

Diese Arzneimittel können aufgrund der zentralnervösen und peripheren Nebenwirkungen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass - abgesehen vom Grundleiden - die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen weiter beeinträchtigt wird. 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 in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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, Cutis anserina, Depression, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, Gähnen, Gewichtsverlust, Nausea, Niesen, erweiterte Pupillen, Reizbarkeit, Rhinorrhö, „Schlafsehnsucht“ (Schläfrigkeit), körperliche Schmerzen, Schwächeanfälle, starkes Schwitzen, intestinale Spasmen, Tachykardie, verstärkter Tränenfluss, Tremor, Unruhe, Unterleibskrämpfe und alternierender Wechsel zwischen Frösteln und Hitzewallungen auf.

##### Blut

*Gelegentlich bis sehr selten:* Hämorrhagie

##### Psyche

*Sehr häufig bis häufig:* Euphorie, Dysphorie

##### Nervensystem

*Sehr häufig bis häufig:* Benommenheit, Sedation, Verwirrtheit, Anorexie, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Unruhe

##### Sinnesorgane

*Sehr häufig bis häufig:* Sehstörungen

##### Herz-Kreislauf-System

*Sehr häufig bis häufig:* Herzklopfen, Bradykardie, Schwächeanfälle, Ödeme  
*Gelegentlich bis sehr selten:* orthostatische Hypotonie, Synkopen, Herzstillstand, Einschränkung der Kreislauffunktion, Schock

##### Atmungsorgane

*Sehr häufig bis häufig:* Atemdepression  
*Gelegentlich bis sehr selten:* Atemstillstand

##### Magen-Darm-Trakt

*Sehr häufig bis häufig:* Erbrechen, Nausea, Mundtrockenheit, Obstipation

##### Leber, Galle

*Sehr häufig bis häufig:* Gallenwegsspasmen

##### Haut- und Hautanhangsorgane

*Sehr häufig bis häufig:* Schweißausbrüche, Urtikaria, Hautausschläge, Pruritus  
*Gelegentlich bis sehr selten:* Flush

##### Niere

*Sehr häufig bis häufig:* antidiuretische Effekte, Harnverhalten, Miktionsstörungen

##### Geschlechtsorgane

*Sehr häufig bis häufig:* eingeschränkte Libido und/oder Potenz

##### Hinweise

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

#### 4.9 Überdosierung

Besonders bei nichttoleranten Personen (v. a. Kinder) können bereits bedrohliche Intoxikationen durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen 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 der übermäßigen Methadonhydrochlorid-Anwendung

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

##### Symptome der Intoxikation

Überdosierungen sind charakterisiert durch Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit mit Tendenz zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut und manchmal durch Bradykardie und Hypotension. Massive Vergiftungen, besonders nach i.v.-Applikation, können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

##### Therapie von Intoxikationen

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z. B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierung einzelner Opiatantagonisten unterscheidet sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Methadon langdauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (36-48 Stunden), während die Opiatantagonisten viel kürzer wirken (1-3 Stunden). Nach Abklingen der antagonistischen Wirkungen können daher Nachinjektionen erforderlich sein. Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und Volumenersatz können notwendig werden.

Bei oraler Methadonvergiftung darf eine Magenspülung erst nach Antagonisierung durchgeführt werden. Ein Schutz der Atemwege durch Intubation ist sowohl bei der Durchführung von Magenspülungen als auch vor der Gabe von Antagonisten (Induktion von Erbrechen möglich) besonders wichtig. In der Therapie von Intoxikationen dürfen Alkohol, Barbiturate, Bemegrid, Phenothiazine und Scopolamin nicht zur Anwendung kommen.

Methadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit  
ATC-Code: N07B C02

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 Opiat-rezeptoren ähnlich denen von Morphin. Beide sind Agonisten der My- und Kappa-Rezeptoren. Obwohl die genaue physiologische 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-/opioid-abhängigen Personen Entzugssymptome unterdrücken. Zum Zweiten kann die chronische orale Methadonapplikation - abhängig von Dosis und Substitutionsdauer - eine Toleranz hervorrufen, die zur Blockade der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung („high“) parenteral applizierter 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 Applikation 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

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

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

Die Elimination von Methadonhydrochlorid und seinen Metaboliten erfolgt renal und biliär. Bei höheren Dosen ist die renale Elimination der Hauptweg; dabei findet man nach Gabe von mehr als 160 mg 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 ausschließlich über die Faeces erfolgt, besteht jedoch keine Kumulationsgefahr.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Chronische Toxizität

Ratten erhielten Methadonhydrochlorid oral über 80 Wochen, wobei schrittweise auf 5, 10 oder 15 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag gesteigert wurde. Die Methadonhydrochlorid-Zufuhr induzierte einen Anstieg der N-Demethylase-Aktivität. Diese Leberveränderung wird als Adaption der Hepatozyten an den Methadonhydrochlorid-Metabolismus angesehen.

Das Auftreten plötzlicher Toxizität wurde bei gesunden Affen (6 Tiere und 6 Kontrolltiere) untersucht, die eine moderate, fixe Methadon-Dosis erhielten. Eine plötzliche und potenziell letale toxische Reaktion auf eine vorher gut tolerierte Erhaltungsdosis Methadonhydrochlorid (15 mg/kg KG/Tag) trat bei 4 von 6 Affen nach 13-28 Wochen kontinuierlicher Behandlung auf. Diese Reaktion war durch starke Verhaltens- und Atemdepression gekennzeichnet. Beim Menschen wurden keine vergleichbaren Reaktionen plötzlichen Todes während kontinuierlicher Methadonhydrochlorid-Dosierung berichtet.

Die Pathogenese chronischer Leberschäden, die bei Opioid-Abhängigen unter Langzeit-Erhaltungstherapie mit Methadon beobachtet wurden, bleibt unsicher. Die genaue Analyse wird durch den Umstand erschwert, dass die meisten Patienten mehr als eine Substanz missbrauchen. Deshalb sind neben dem hepatotoxischen Potenzial von Methadon selbst verschiedene andere Faktoren für das Auftreten von Leberschäden in Betracht zu ziehen: Hepatitis B- und C-Infektionen und in vielen Fällen begleitender Alkohol- und mehrfacher Medikamentenmissbrauch. In Studien an Kulturen mit menschlichen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Alkohol direkt die Heroin- und Methadon-Hepatotoxizität potenzieren kann.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität von Methadon ergaben widersprüchliche Befunde mit Hinweisen auf ein schwach klastogenes Potenzial. Ein Risiko für die klinische Anwendung ist hieraus gegenwärtig nicht ableitbar.

Langzeitstudien an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

#### Reproduktionstoxizität

Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg Methadon/kg KG/Tag zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalblase und Testes. Die Nachkommen methadonbehandelter Männchen (bis zu 38 mg/kg KG/Tag) zeigten eine erhöhte neonatale Sterblichkeit bis zu 74 %.

Jungtiere methadonabhängiger Rattenweibchen wiesen ein verzögertes postnatales Hirnwachstum, geringeres Körpergewicht sowie eine erhöhte neonatale Sterblichkeit auf.

Orale Methadongaben bei Ratten vom 14.-19. Trächtigkeitstag führten zu einem signifikanten Abfall des Testosteronblutspiegels bei den männlichen Nachkommen (Antagonisierung mittels Naloxon möglich).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
komprimierbare Sacrose

#### Hinweis für Diabetiker

#### **Methaddict 5 mg**

1 Tablette enthält weniger als 0,01 BE.

#### **Methaddict 10 mg**

1 Tablette enthält 0,01 BE.

#### **Methaddict 40 mg**

1 Tablette enthält 0,02 BE.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP-Aluminium-Bliester

#### **Methaddict 5 mg/- 10 mg**

Packungen mit  
20, 50 und 100 Tabletten

#### **Methaddict 40 mg**

Packungen mit  
20, 50 und 75 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinsichtlich der sicheren Lagerung, der Dokumentation und der Entsorgung sind

die Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) zu beachten.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
83607 Holzkirchen

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

***Methaddict 5 mg***  
42447.00.00

***Methaddict 10 mg***  
42447.01.00

***Methaddict 40 mg***  
42447.02.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

14.04.1999 / 29.06.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2011

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung