

Datum:	19.12.18
Seite:	1 von 5
Gültig ab:	12.12.2018
Autorisierte Kopie Nr.:	05 Bo 13.12.2018
Dokumentnummer:	FI0528-V04-B01 .doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

Spezialherstellung

Dieses Produkt wird von der Spital-Pharmazie Basel für spezielle Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten hergestellt.

Untersteht dem Bundesgesetz über Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe.

Zusammensetzung

Wirkstoff:

Methadonhydrochlorid

Hilfsstoffe:

Paraben Konzentrat:

Propyl-4-hydroxybenzoat

Methyl-4-hydroxybenzoat

Gereinigtes Wasser

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lösung, 1 ml enthält:

10 mg Methadonhydrochlorid

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Mittelstarke bis starke akute und prolongierte Schmerzen, Substitutionstherapie bei Heroinabhängigen

Dosierung/Anwendung^{1,2}

Schmerzbehandlung:

Einzeldosis per os: 2,5-7 mg, bei Bedarf alle 6-8 Std.

Maximale Einzeldosis: 14 mg

Übliche Maximale Tagesdosis unter 20 mg (Abhängig von der individuellen Situation können höhere Dosen als die üblichen Maximaldosen nötig sein.)

Geriatrische Patienten: vorsichtiges Eintitrieren im unteren Dosisbereich

Heroin-Entzugsbehandlung:

Methadon soll als orale Lösung unter Aufsicht eingenommen werden, um eine parenterale Gabe und die damit verbundene euphorisierende Wirkung zu vermeiden. Die Patienten und ihre Dosis müssen sorgfältig überwacht werden, um Entzugsscheinungen oder Symptome einer Überdosierung wie Atemdepression und Sedation zu vermeiden.

Initialdosis: 20-50 mg

Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden.

Bei unklarer Toleranzschwelle und objektivierbarem Opioidkonsum sollte eine erste Gabe von 30 mg nicht überschritten werden um Überdosierungen zu vermeiden. Bei Auftreten von Entzugsscheinungen kann eine weitere Dosis von 10 mg nach 4 Std. verabreicht werden. Je nach gewählter Anfangsdosis kann die

2. Gabe auch höher als 10 mg gewählt werden, wobei mit erster und zweiter Gabe zusammen 50 mg nicht überschritten werden sollten.

Erhaltungsdosis: individuell, alle 24h

Eine graduelle Dosisreduktion kann, je nach Zustand des Patienten, täglich erfolgen. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigste mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Spezielle Dosierungsanweisungen (siehe auch: Kinetik spezieller Patientengruppen):

Niereninsuffizienz:

- Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (GFR > 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

- GFR < 30 ml/min: Dosisreduktion erwägen (z.B. auf 50-75 %); Dosissteigerungen langsamer vornehmen.

Geriatrische Patienten:

Geriatrische Patienten sollten die kleinste effektive Methadondosis erhalten, da häufig eine verlängerte Halbwertszeit vorliegt und somit die Gefahr der Akkumulation besteht.

Kinder und Jugendliche:

Aufgrund mangelnder Erfahrung wird davon abgeraten, Methadon Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren zu verabreichen.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Methadon oder einem der Hilfsstoffe
- schwere COPD, akutes Asthma, schwere Atemdepression
- akutes Abdomen, paralytischer Ileus
- Gehirntrauma, intrakranielle Hypertension
- akute Alkoholvergiftung
- Pankreatitis

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- Asthma, COPD: verstärkte Atemdepression
- Bei der gleichzeitigen Behandlung mit MAO-B-Hemmern, Antiarrhythmika der Klassen I und III, zentral-dämpfenden Substanzen, wie Benzodiazepinen, sowie mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren ist Vorsicht geboten (siehe „Interaktionen“).
- Long QT-Synndrome sowie QT-Intervall verlängernde Co-Medikation (siehe „Interaktionen“)
- Methadon reduziert wie andere Opiate die gastrointestinale Motilität und erhöht den Tonus der glatten Muskulatur, v.a. im Magenantrum und Sphincter Oddi.

Datum:	19.12.18
Seite:	2 von 5
Gültig ab:	12.12.2018
Autorisierte Kopie Nr.:	05 Bo 13.12.2018
Dokumentnummer:	FI0528-V04-B01 .doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

- Schwere (orthostatische) Hypotonie, schwere Bradykardie
- Leberinsuffizienz: erhöht das Risiko für Methadon-Toxizität
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Patienten mit persönlicher oder familiärer Sucht-Anamnese
- Vorsichtiges Umrechnen der Äquivalenzdosis beim Wechsel von anderen Opioiden auf Methadon

Interaktionen^{3,4}

Bei gleichzeitiger Medikation mit MAO-Hemmern oder nach deren Absetzen innerhalb der letzten 14 Tage soll Methadon nicht angewendet werden, da es zu lebensbedrohlichen Beeinträchtigungen der Atem- und Kreislauffunktionen kommen kann.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneistoffen, welche die QT-Zeit verlängern, sollte vor der Therapieeinleitung, während der Behandlung und vor einer Dosiserhöhung ein EKG angefertigt werden. So können QT-Zeit-Verlängerungen nachgewiesen und quantifiziert werden, da ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes) besteht. Folgende Arzneistoffe können die QT-Zeit verlängern:

- Antiarrhythmika Klasse I (z.B. Flecainid, und III (z.B. Amiodaron, Ibutilid, Sotalol)
- Trizyklische Antidepressiva und Analoga (z.B. Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin)
- Neuroleptika (z.B. Amisulprid, Chlorpromazin, Droperidol, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin,)
- H1-Blocker (z.B. Diphenhydramin)
- Serotonin-Reuptake-Hemmer (z.B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon)
- Antipsychotika (z.B. Risperidon, Lithiumsalze wie Lithiofor)
- Protozoenmittel (z.B., Chloroquin, Mefloquin, Pentamid)
- Antibiotika (z.B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin)
- weitere Arzneistoffe wie z.B. Atazanavir, Amantadin, Domperidon, Foscarnet, Indampamid

Die Hemmung des Metabolismus von Methadon (vor allem durch CYP3A4) durch folgende Substanzen kann zu einer verstärkten Methadonwirkung führen

- Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol)
- Antidepressiva (z.B. Fluvoxamin, Sertralin)
- Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron)
- Diazepam

- Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin)
- Grapefruit-Saft

Eine Induktion des Metabolismus und dadurch eine verminderte Methadonwirkung kann z.B. auftreten bei:

- HIV-Medikamenten (Abacavir, Darunavir, Efavirenz, Lopinavir, Nevirapin, Ritonavir, Saquinavir u.a.)
- Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
- Rifampicin
- Hypericum-Extrakten

Folgende Stoffe können zusammen mit Methadon eine verstärkte sedative und atemdepressive Wirkung haben:

- Ethanol, Barbiturate, Benzodiazepine
- Phenothiazinderivaten (Promazin)
- Anästhetika (Propofol)
- Hypnotika
- Andere Opiat Agonisten
- trizyklische Antidepressiva
- Antihypertensiva (z.B.: Clonidin, Prazosin, Reserpin und Urapidil)

Bei einer gleichzeitigen Gabe von serotonerg wirkenden Substanzen besteht ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom z.B. bei:

- Serotonin-Reuptake-Hemmer (z.B. Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon)
- Weiteren Arzneistoffe wie Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Trimipramin, Melitracen, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Buspiron, Lithium, Sumatriptan, Zolmitriptan, Hyperikum-Extrakte, Pethidin, Fentanyl, Tramadol, Dextromethorphan

Methadon darf nicht mit anderen partiellen Opioid-Agonisten wie Buprenorphin (Einnahmeabstand mind. 6h) oder Nalbuphin kombiniert werden. Ebenfalls kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung eines Opioid-Antagonisten wie Naltrexon, da es dabei zu Entzugserscheinungen kommen könnte.

Bei der Kombination von Zidovudin mit Methadon kommt es zu einer Plasmaspiegelerhöhung von Zidovudin und damit verbunden zu einem erhöhten Risiko für toxische Effekte.

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Datum:	19.12.18
Seite:	3 von 5
Gültig ab:	12.12.2018
Autorisierte Kopie Nr.:	05 Bo 13.12.2018
Dokumentnummer:	FI0528-V04-B01 .doc

Arzneimittelfachinformation

Schwangerschaft und Stillzeit^{5,6}

Schwangerschaft:

Methadon passiert die Plazentaschranke und wirkt demzufolge auch auf den Fötus (Wirkung auf das ZNS, Gewöhnung, Toleranz). Bei der Anwendung von hohen Methadondosen oder einer Langzeittherapie gibt es klare Hinweise für Risiken des menschlichen Fötus. Es kann zu Entzugssymptomen, Wachstumsverzögerungen, QT-Zeit-Verlängerung und Atemdepression beim Neugeborenen kommen.

Suchtbelastete Schwangerschaften gelten als Risikoschwangerschaften und ist die werdende Mutter opioidabhängig, stellt dies eine Indikation zur Substitutionsgestützten Behandlung dar. Mittel der Wahl sind Methadon, Buprenorphin und retardiertes orales Morphin. Die Dosis muss während der Schwangerschaft regelmässig überprüft und evtl. angepasst werden (Entzugssymptome). Wegen der Vergrößerung des zirkulierenden Volumens und der metabolischen Veränderungen (mehr CYP3A und somit beschleunigter Abbau) während der Schwangerschaft, ist eine Erhöhung der Methadondosis in der Schwangerschaft häufig, aber nicht immer notwendig. Die HWZ sinkt von 22 bis 24 Stunden bei nichtschwangeren Frauen auf etwa 8 Stunden bei schwangeren. Die Mehrheit der Frauen scheint eine Dosiserhöhung von etwa 20% Methadon zu benötigen, vor allem im 2. Trimenon.

Unter der Peak-Plasmakonzentration nach einer einzigen Tagesdosis können sich die Herzfrequenz und die Kindsbewegungen verringern, weshalb in der Schwangerschaft ein dose splitting angezeigt ist. Opioidentzug „stresst“ das ungeborene Kind, wird generell nicht empfohlen und ist v.a. im ersten und dritten Trimenon kontraindiziert.

Stillzeit:

Methadon tritt aufgrund seiner hohen Fettlöslichkeit und seiner starken Proteinbindung, in die Muttermilch über. Aufgrund eines individuell unterschiedlichen Metabolismus schwanken die Plasmakonzentrationen des Methadons. In einigen Fällen ist es zur Sedation und Atemdepression des Säuglings gekommen. Um ein neonatales Abstinenzsyndrom zu verhindern, sollte langsam abgestellt werden. Die Anwendung von Methadon in der Stillzeit sollte somit individuell und abhängig von einer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Zusätzlich sollte eine Kontrolle des kindlichen Plasmaspiegels stattfinden.

Stillen wird Müttern unter Substitutionsgestützter Behandlung generell empfohlen, ausser bei HIV- und evtl. auch HCV-infizierten Müttern.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Methadon hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass Methadon die Reaktionsgeschwindigkeit beeinträchtigen kann.

Unerwünschte Wirkungen

Häufigkeiten: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000).

Kardiovaskuläre Effekte:

Gelegentlich: Blutdrucksenkung, Orthostase
Selten: Arrhythmien, QT-Zeit-Verlängerung (Torsade de pointes), Synkopen, Herzstillstand, Schock, Extrasystolen

Endokrine Störungen:

Häufig: bei länger andauernder Verwendung Störungen von Libido und/ oder Potenz
Gelegentlich: bei Langzeitanwendung exzessives Schwitzen
Sehr selten: Hyperprolaktinämie, Gynäkomastie

Gastrointestinale Beschwerden:

Häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit

Leber und Galle:

Gelegentlich: Tonuserhöhung der Gallen- und Pankreasgänge

Nervensystem:

Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit, Sedation, Unruhe, Euphorie, Dysphorie, Nervosität, Schlafstörungen, Benommenheit

Niere:

Gelegentlich: Harnretention

Atmungsorgane:

Gelegentlich: Dosisabhängige Atemdepression, Atemstillstand

Blut- und Lymphsystem:

Selten: Bei Langzeitanwendung Lymphozytose, Hyperalbuminämie, Hyperglobulinämie

Überdosierung

Symptome:

Atemdepression, Miosis, Blutdruckabfall, Schock, ZNS-Symptome, Schlaf, niedrige Körpertemperatur, Tonusverlust der Skelettmuskulatur und Areflexie mit möglichen Pyramidenzeichen, Zyanose, Apnoe, Lungenödem, Koma und evtl. Tod.

Therapie:

1. Freihaltung der Atemwege und Sauerstoffbeatmung.

Datum:	19.12.18
Seite:	4 von 5
Gültig ab:	12.12.2018
Autorisierte Kopie Nr.:	05 Bo 13.12.2018
Dokumentnummer:	FI0528-V04-B01 .doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

2. Applikation eines Morphin-Antagonisten (z.B. Naloxon); Dosierung gemäss der jeweiligen Fachinformation.

3. Schockbehandlung u.U. kombiniert mit antibiotischer Therapie (Aspirationspneumoniegefahr).

4. EKG-Monitoring.

Achtung:

Die Wirkung von Naloxon hält nur kurz an. Dagegen hat Methadon eine lange Halbwertszeit. Die Gabe von Naloxon sollte daher gegebenenfalls wiederholt und der Patient längerfristig überwacht werden, vor allem wegen der Gefahr einer Atemdepression.

In speziellen Situationen kann eine primäre Dekontamination mit Aktivkohle in Erwägung gezogen werden.

Eigenschaften / Wirkungen

ATC-Code: N07BC02

Methadon gehört zur Gruppe der stark wirksamen Analgetika vom Morphin-Typ und ist in äquivalenten Dosen etwa 3-4-fach stärker und auch länger wirksam als Morphin. Methadon bindet sich selektiv an Opioid-spezifische Rezeptoren (Methadon ist v.a. ein μ -Rezeptor Agonist) im Gehirn und reguliert die Schmerzleitung und Schmerzempfindung durch Stimulation des endogenen schmerzhemmenden Systems. Zentrale Wirkungen sind ferner Sedierung, Atemdepression, Hemmung des Hustenzentrums, Verengung der Pupillen, Erbrechen sowie Antidiurese. In der Peripherie wird der Tonus der glatten Muskulatur erhöht, dadurch wird die Entleerung von Magen-, Gallen- und Harnblase gehemmt und die Darmpassage verlangsamt.

Methadon ist im Vergleich zu Heroin viel weniger lipophil; die orale Einnahme verhindert zusätzlich einen raschen Konzentrationsanstieg im Gehirn und vermindert so die euphorisierende Wirkung.

Die analgetische Wirksamkeit, Abhängigkeitsentwicklung und Atemdepression lässt sich primär auf die L-Form zurückführen.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach oraler Applikation wird Methadon fast vollständig absorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 80 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 4 h erreicht.

Distribution

Das Verteilungsvolumen beträgt 4 l/kg und die Plasmaproteinbindung etwa 90 %. Nach Verabreichung von niedrigen Methadondosen verteilt sich die Substanz im Blut und im Gehirn, bei hohen Dosen auch in

den Nieren, der Milz, der Leber und der Lunge. Methadon passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über.

Metabolismus/ Elimination

Methadon wird in der Leber durch N-Demethylierung zu mehrheitlich inaktiven Metaboliten metabolisiert. Am Metabolismus sind mehrere CYP-Enzyme beteiligt (CYP 2B6, CYP 3A4 und andere). Beim Metabolismus von Methadon werden die CYP-Enzyme 2D6 und 3A4 gehemmt. Die Elimination der Metabolite erfolgt renal und biliär. Der Q_0 -Wert ist vom Urin-pH abhängig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen ca. 25 Stunden (13-47) bei chronischem Gebrauch, initial ist die HWZ kürzer.

Kinetik spezieller Patientengruppen²

Niereninsuffizienz:

Falls Methadon bei Niereninsuffizienz eingesetzt wird ist die lange und individuell unterschiedliche Halbwertszeit zu berücksichtigen.

- Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (GFR > 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

- GFR < 30 ml/min: Dosisreduktion erwägen (z.B. auf 50-75 %); Dosissteigerungen langsamer vornehmen.

In Fallberichten wurde Methadon von Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Methadon wird nicht in klinisch relevantem Umfang durch Hämodialyse eliminiert. In einem Fallbericht mit Albumin-Dialyse (mit dem MARS-System) wurden während einer Sitzung 10 % eliminiert

Geriatrische Patienten:

Geriatrische Patienten sollten die kleinste effektive Methadondosis erhalten, da häufig eine verlängerte Halbwertszeit vorliegt und somit die Gefahr der Akkumulation besteht.

Sonstige Hinweise

Hinweise zur Handhabung

Die Entnahme der Lösung erfolgt mit einem Oraldispenser (1 ml-Spritzen mit 0.1 ml Graduierung und 3 ml-Spritzen mit 0.5 ml Graduierung). Dieser ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Es kann ein nicht entnehmbares Restvolumen verbleiben. Die leeren Flaschen können im Altglas entsorgt werden.

Haltbarkeit

2 Jahre ab Herstellung. Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch ist die Lösung 3 Monate haltbar.

Datum:	19.12.18
Seite:	5 von 5
Gültig ab:	12.12.2018
Autorisierte Kopie Nr.:	05 Bo 13.12.2018
Dokumentnummer:	FI0528-V04-B01 .doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25°C) und vor Licht geschützt lagern.

Zulassungsvermerk

Entfällt, da Defektur

Packung

Methadon HCl Trinklösung 10 mg/ml 50 ml

Hersteller/ Vertrieb

Spital-Pharmazie USB / 4031 Basel / Herstellung

Stand der Information

November 2018

Auf Anfrage gibt die Spital-Pharmazie gerne über die zur Erstellung verwendete Literatur Auskunft.

Diese Fachinformation darf ohne ausdrückliche Genehmigung des Autors nicht kopiert und in andere Websites oder Medien übernommen werden.