

Datum:	23.12.14
Seite:	1 von 5
Gültig ab:	16.12.2014
Autorisierte Kopie Nr.:	06 Bo 18.12.14
Dokumentnummer:	FI0528-V03-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 PhEur

Hilfsstoffe:

Paraben Konzentrat:

Propyl-4-hydroxybenzoat PhEur

Methyl-4-hydroxybenzoat PhEur

Propylenglycol PhEur

Gereinigtes Wasser PhEur

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lösung, 1 ml enthält:

Methadonhydrochlorid 10 mg

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Mittelstarke bis starke akute und prolongierte Schmerzen, Substitutionstherapie bei Heroinabhängigen

Dosierung/Anwendung [1, 2]

Schmerzbehandlung:

Einzeldosis: 2,5-15 mg, bei Bedarf alle 6-8 Std.

Maximale Einzeldosis: 20 mg

Übliche Maximale Tagesdosis: 60 mg

(Abhängig von der individuellen Situation können höhere Dosen als die üblichen Maximaldosen nötig sein.)

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 Entzugsserscheinungen 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 Entzugsserscheinungen 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.

Kontraindikationen [1, 2]

Überempfindlichkeit gegenüber Methadon oder einem der Hilfsstoffe gemäss der Zusammensetzung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen [1, 2]

Relative Kontraindikationen

- Asthma
- Akutes Abdomen
- Akute alkoholische Vergiftung
- Behandlung mit MAO-B Hemmern
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I und III
- COPD
- Chronisch respiratorische Insuffizienz
- Gehirntrauma
- Geburt (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Gleichzeitige Anwendung anderer zentral-dämpfender Substanzen
- Hypothyreoidismus
- Intrakranielle Hypertension
- Long QT-Syndrome
- Pankreatitis
- Prostatahypertrophie
- QT-Intervall verlängernde Co-Medikation
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz

Interaktionen [1, 2, 3]

Bei gleichzeitiger Medikation mit MAO-Hemmern (z.B. Linezolid, Procarbazin, Moclobemid, Rasagilin, Selegilin) 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 werden und quantifizieren werden, da ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes) besteht. z.B. mit:

Datum:	23.12.14
Seite:	2 von 5
Gültig ab:	16.12.2014
Autorisierte Kopie Nr.:	06 Bo 18.12.14
Dokumentnummer:	FI0528-V03-B01.doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

- Antiarrhythmika Klasse I (z.B. Chinidin, Flecainid, Procainamid,) und III (z.B. Amiodaron, Ibutilid, Sotalol)
- trizyklische Antidepressiva und Analoga (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin u.a.)
- Neuroleptika (z.B. Amisulprid, Chlorpromazin, Droperidol, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Phenothiazin, Quetiapin, Thioridazin)
- H1-Blocker (Diphenhydramin, Mizolastin u.a.; bei Cetirizin unwahrscheinlich)
- Serotonin-Reuptake-Hemmer (z.B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon)
- Lithiumsalze
- Protozoenmittel (z.B. Chinin, Chloroquin, Halofantin, Mefloquin, Pentamid)
- Antibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin u.a.)
- weitere Arzneistoffe wie z.B. Atazanavir, Amantadin, Domperidon, Fosarnet, Indampamid, Natriumphosphat, Paliperidon, Pentamidin, Tetrabenazin, Thiethylperazin, Trifluoperazin, Tropicsetron oder Sibutramin.

Die Hemmung des Metabolismus von Methadon (vor allem durch CYP3A4), führt zu einer verstärkten Methadonwirkung z.B. durch:

- H2-Blocker, wie Cimetidin
- Azol-Antimykotika z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Antidepressiva (Fluvoxamin, Sertralin)
- Antiarrhythmika
- Kontrazeptiva
- Diazepam
- Erythromycin
- Grapefruit-Saft

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

- HIV-Medikamenten (Abacavir, Amprenavir, Darunavir, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Lopinavir, Nevirapin, Ritonavir, Saquinavir u.a.)
- Carbamazepin
- Flunitrazepam
- Hypericum-Extrakten
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Primidon
- Rifampicin
- Risperidon
- Valproat

Folgende Stoffe können zusammen mit Methadon eine verstärkte sedative und atmungs-hemmende Wirkung haben. z.B.:

- Ethanol

- Barbituraten
- Benzodiazepinen
- Phenothiazinderivaten (Promazin)
- Sedativa
- Anästhetika (Propofol)
- Hypnotika
- Opiat Agonisten (Nalbuphin)
- 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 Arzneistoffen wie z.B. Amitriptylin, Bupropion, Buspiron, Clomipramin, Dextromethorphan, Duloxetin, Ergotamin, , Fentanyl, Hyperikum-Extrakte, Imipramin, Lithium, Melitracen, Pethidin, Sumatriptan, Tramadol, Trimipramin, Venlafaxin und Zolmitriptan.

Methadon und Buprenorphin, sowie Nalbuphin und Naltrexon sollten nicht kombiniert werden. Bei der Verabreichung ist ein Abstand von 20 Stunden (Buprenorphin) und 7 Tagen (Naltrexon) einzuhalten, da die Kombination zu Entzugssymptomen führen kann. Bei der Kombination mit Nalbuphin gibt es keine Empfehlung zum Einnahmeabstand.

Methadon führt zu einer Senkung des Plasmaspiegels von Didanosin.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: [1]

Methadon passiert die Plazentaschranke. Eine Anwendung von hohen Methadondosen oder eine Langzeittherapie zeigen negative Auswirkungen auf den Fötus. Es kann zu Entzugssymptomen, Wachstumsverzögerungen, QT-Zeit-Verlängerung und Atemdepression beim Neugeborenen kommen. Daher muss eine Anwendung von Methadon in der Schwangerschaft individuell und abhängig von einer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. [2]

Der Gebrauch von Methadon während der Schwangerschaft führte in einer Studie zu einem doppelt so hohen Risiko für eine Frühgeburt. Das Risiko für eine intauterine Wachstumsverzögerung vervierfachte sich und es bestand ein dreimal höheres Risiko für eine Microzephalie. [4]

Dennoch wird die Methadon-Therapie als Gold-Standard zur Behandlung einer Opiat-Abhängigkeit

Datum:	23.12.14
Seite:	3 von 5
Gültig ab:	16.12.2014
Autorisierte Kopie Nr.:	06 Bo 18.12.14
Dokumentnummer:	FI0528-V03-B01.doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

während der Schwangerschaft angesehen. Die Behandlung des Neonatalen-Abstinenz-Syndroms (NAS) sollte ggf. in Betracht gezogen werden. [5, 6]

Stillzeit: [1]

Methadon tritt aufgrund seiner hohen Fettlöslichkeit und seiner starken Proteinbindung, in die Muttermilch über. Aufgrund eines individuell unterschiedlichen Metabolismus schwanken die Plasmakonzentrationen des Methadons. Daher sollte die Anwendung von Methadon in der Stillzeit individuell und abhängig von einer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Zusätzlich sollte eine Kontrolle des kindlichen Plasmaspiegels stattfinden. [2]

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen [1]

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

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

Unerwünschte Wirkungen [1, 2]

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:

Häufig: Blutdrucksenkung, Orthostase, Tachykardien, Ödeme

Gelegentlich: Blutdrucksenkung, Orthostase

Selten: Arrhythmien, QT-Zeit-Verlängerung (Torsades de pointe), Synkopen, Herzstillstand, Schock, Extrasystolen

Endokrine Störungen:

Häufig: bei länger andauernder Verwendung Störungen von Libido und/ oder Potenz, Menstruationsstörung

Gelegentlich: bei Langzeitanwendung exzessives Schwitzen

Sehr selten: Hyperprolaktinämie, Gynäkomastie

Gastrointestinale Beschwerden:

Häufig: Obstipation, Erbrechen, Nausea, Mundtrockenheit

Leber und Galle:

Gelegentlich: Tonuserhöhung der Gallen- und Pankreasgänge

Nervensystem:

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Schwindel, Sedation, Unruhe, Euphorie, Dysphorie, Nervosität, Schlafstörungen, Benommen-

heit, Kopfschmerzen, Myklonie, Schläfrigkeit, Desorientiertheit, Anorexie, Verwirrtheit, Kraftlosigkeit

Niere:

Gelegentlich: Harnretention

Atmungsorgane:

Gelegentlich: Dosisabhängige Atemdepression, Atemstillstand

Blut- und Lymphsystem:

Selten: Bei Langzeitanwendung Lymphozytose, Hyperalbuminämie, Hyperglobulinämie, Hämorrhagie

Überdosierung [1]

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:

Freihaltung der Atemwege und Sauerstoffbeatmung. Applikation eines Morphin-Antagonisten (z.B. Naloxon); Dosierung gemäss der jeweiligen Fachinformation. Schockbehandlung u.U. kombiniert mit antibiotischer Therapie (Pneumoniegefahr). 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.

Eigenschaften / Wirkungen

ATC-Code: N07BC02

Wirkungsmechanismus

Methadon gehört zur Gruppe der Opiat-Analgetika und bindet spezifisch an Opiat-Rezeptoren (v.a. am μ -Rezeptor) im Gehirn. Es ist in äquivalenten Dosen 3-4-mal stärker wirksam als Morphin und die Wirkung hält nach oraler Gabe 2-4-mal länger an. Methadon ist im Vergleich zu Heroin weniger lipophil. Die orale Gabe verhindert ein schnelles Anfluten im Gehirn und vermindert so die euphorisierende Wirkung.

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

Datum:	23.12.14
Seite:	4 von 5
Gültig ab:	16.12.2014
Autorisierte Kopie Nr.:	06 Bo 18.12.14
Dokumentnummer:	FI0528-V03-B01.doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

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.

Datum:	23.12.14
Seite:	5 von 5
Gültig ab:	16.12.2014
Autorisierte Kopie Nr.:	06 Bo 18.12.14
Dokumentnummer:	FI0528-V03-B01.doc

Methadon Trinklösung 10 mg/ml

Arzneimittelfachinformation

Metabolismus/ Elimination [7, 8, 9]

Methadon wird in der Leber durch N-Demethylierung zu 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 (Q_0 0.25). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 23-25 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz: [11, 12]

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

Bei schwerer Niereninsuffizienz ist Methadon wegen entsprechender Akkumulationsgefahr kontraindiziert.

Geriatrische Patienten: [10]

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

Präklinische Daten

Es liegen keine Daten vor.

Sonstige Hinweise

Hinweise zur Handhabung

Die Entnahme der Lösung erfolgt mit dem Oraldispenser. Dieser ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Es kann ein nicht entnehmbares Restvolumen verbleiben. Die leeren Flaschen können wie Altmedikamente entsorgt werden.

Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden. Nach Anbruch ist die Lösung 6 Monate haltbar.

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

Methadon HCl Trinklösung 10 mg/ml 1 Liter

Hersteller/ Vertrieb

Spital-Pharmazie USB / 4031 Basel / Herstellung

Stand der Information

September 2014

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.