



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Methaddict 5 mg*

1 Tablette enthält 5 mg Methadonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 55,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 7 mg Sucrose pro Tablette

### *Methaddict 10 mg*

1 Tablette enthält 10 mg Methadonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 110,2 mg Lactose (als Monohydrat) und 14 mg Sucrose pro Tablette

### *Methaddict 40 mg*

1 Tablette enthält 40 mg Methadonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 220,4 mg Lactose (als Monohydrat) und 28 mg Sucrose pro Tablette

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. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Methaddict 10 mg*

Methaddict 10 mg sind weiße, runde Tabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Methaddict 40 mg*

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

Die durchschnittliche initiale Tagesdosis beträgt bei Patienten, deren Opiattoleranzschwelle 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 1. 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 1-wöchige ärztliche Beobachtungszeit liegen. Die Dosisanpassung ist beendet, 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.

Bei Symptomen einer übermäßigen Methadon-Wirkung ist eine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.9).

Die Beendigung der Substitutionstherapie muss langsam ausschleichend in möglichst kleinen Schritten über mehrere Wochen bis Monate erfolgen und orientiert sich ebenfalls am subjektiven Empfinden des Patienten. Falls erforderlich, kann zum Ausschleichen der Therapie auch auf eine Methadonlösung zur Substitution umgestellt werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes nach dem Verlauf der Substitutionstherapie und dem individuellen Empfinden des Patienten. Ziele der Behandlung sind die Sicherung des Überlebens, die Reduktion des Gebrauchs anderer Suchtmittel, die gesundheitliche Stabilisierung und Behandlung von Begleiterkrankungen und die Opiatfreiheit. Die Dauer der Anwendung kann von einer kurzfristigen Gabe (z. B. zur Substitution Drogenabhängiger während einer notwendigen stationären Behandlung) bis zur Dauermedikation reichen.

#### Umstellung

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

#### Hinweise

Durch Wechselwirkungen und/oder Enzyminduktion durch andere Mittel (siehe Abschnitt 4.5) kann sich der tägliche Bedarf an Methadon erhöhen. Deshalb ist auch bei stabil eingestellten Patienten auf mögliche Entzugssymptome zu achten und gegebenenfalls die Dosis anzupassen.

#### Ältere Patienten

Es wird empfohlen, in höherem Lebensalter die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder schweren chronischen Lebererkrankungen die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methadon zur Substitution bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre ist nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor.



**Art der Anwendung**

Methadon zur Substitution ist zum Einnehmen. Es darf nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden. Im Allgemeinen erfolgt die Einnahme mit ausreichend Wasser.

Der Patient erhält vom Arzt oder von dem von ihm Beauftragten die erforderliche Dosis/Anzahl der Tabletten zur unmittelbaren Einnahme.

Take-home-Verordnung

Nach Prüfung der entsprechenden Voraussetzungen kann der behandelnde Arzt das Substitutionsmittel zur eigenverantwortlichen Einnahme verordnen.

Im Falle einer Take-home-Verordnung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung soweit wie möglich ausgeschlossen werden und der Patient das ihm verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5)

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

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

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

Individuelle Evaluation und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakokinetischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes stark gefährdendes Verhalten zeigen.

Strenge Indikationsstellung und besondere ärztliche Überwachung sind erforderlich bei

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

- Vorliegen einer Bewusstseinsstörung
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden bzw. atemdepressiven Arzneimitteln und Substanzen
- Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss
- erhöhtem Hirndruck
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Pankreatitis
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen
- Phäochromozytom
- Hypothyreoidismus
- moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums und der Atemfunktion
- Bradykardie
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I und III.

Lunge und Atmung

Wie andere Opioide auch, sollte Methadon mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit

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

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

Bei Patienten mit atopischer Prädisposition kann eine Exazerbation eines bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Blutbildveränderungen (Eosinophilie) auftreten.

Hirndruck

Die eine Atemdepression hervorrufofende Wirkung von Opioiden und ihre Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, kann bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck klinisch relevant verstärkt werden. Angesichts des Wirkprofils von Methadon als  $\mu$ -Agonist sollte seine Verwendung mit äußerster Vorsicht erfolgen und nur dann, wenn dies für die Behandlung solcher Patienten für unerlässlich gehalten wird.

Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Methaddict und sedierenden Arzneimitteln,

wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Methaddict und sedierenden Arzneimitteln getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und die kürzestmögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten sind engmaschig im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihren Betreuungspersonen diese Symptome bewusst zu machen (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken der gleichzeitigen Anwendung mit Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Methadon, und Alkohol kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Die Einnahme von Alkohol während der Behandlung mit Methadon soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5.).

Beikonsum

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

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

Risikopatienten

Die Behandlung muss mit äußerster Vorsicht erfolgen bei

- stark gefährdeten Patienten:  
Suizidversuche mit Opiaten, vor allem in Kombination mit Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das Zentralnervensystem (ZNS) einwirkenden Stoffen, sind Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit.
- akuten abdominalen Krankheitszuständen:  
Die Behandlung mit Methadon kann, wie bei anderen  $\mu$ -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 vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhythmusstörungen:



Unter  $\mu$ -Opiatrezeptoragonisten muss mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und folglich mit dem Auftreten einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) gerechnet werden.

Prinzipiell müssen alle Patienten vor Therapieeinleitung über kardiale Vorerkrankungen und ungeklärte Synkopen befragt werden. Der Patient soll dabei über die Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen informiert werden.

Vor Therapiebeginn und nach 2 Behandlungswochen ist ein EKG abzuleiten, um die Wirkung des Substitutionsmittels auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. In ähnlicher Weise sind vor einer Dosiserhöhung die Anfertigung eines EKG sowie eine zumindest jährliche EKG-Kontrolle angeraten. Im Fall von ungeklärten Synkopen soll an die Möglichkeit einer kardialen Ursache gedacht werden. Bei jeder Änderung zusätzlicher Medikation muss die Möglichkeit von QT-Intervall-beeinflussender Interaktion berücksichtigt werden.

Abhängigkeitspotential

Methadon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential 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.

Weitere Hinweise

Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die Anwendung eines Opiatantagonisten lösen ein Entzugssyndrom aus.

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

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

Methadon sollte bei Patienten mit Nebeniereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Opiode die Cortisolproduktion vermindern können.

Dopingkontrollen

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

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

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

Die Wirkungen von Methadon können sowohl durch pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Wechselwirkungen beeinflusst werden. Auch in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild ist im Falle der im folgenden Abschnitt beschriebenen Wechselwirkungen eine Dosisanpassung von Methadon und/oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon und anderen Arzneimitteln bzw. Substanzen müssen folgende Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden:

Bei Anwendung von MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioidapplikation (z. B. Pethidin) sind lebensbedrohliche, in ihrer Symptomatik sowohl depressorische als auch exzitatorische Wirkungen auf Zentralnervensystem, Atmung und Kreislauffunktion beobachtet worden. Solche Reaktionen sind auch für Methadon nicht auszuschließen.

Pentazocin und Buprenorphin können bei heroinabhängigen oder methadonsubstituierten Patienten zu Entzugserscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.3). Buprenorphin darf frühestens 20 Stunden nach Absetzen von Methaddict angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund von additiven ZNS-dämpfenden Wirkungen. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Beispiele sind

- stark wirkende Analgetika (auch andere Opiate)
- Alkohol (siehe Abschnitt 4.4)
- Phenothiazinderivate
- Barbiturate und andere Schlafmittel bzw. Narkosemittel sowie
- trizyklische Antidepressiva.

Die Wirkung von Methadon kann verstärkt werden durch Antihypertensiva, wie z. B.

- Reserpin
- Clonidin
- Urapidil und
- Prazosin.

Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Methadon in der Leber (Cytochrom-P450-System) hemmen, kann die Plasmakonzentration von Methadon erhöht bzw. die Wirkdauer verlängert werden, wie z. B. durch

- Cimetidin
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketocanazol, Voriconazol, Fluconazol)
- Makrolidantibiotika
- Antiarrhythmika
- Kontrazeptiva
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRI], wie z. B. Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin)
- Ciprofloxacin.

Durch Arzneimittel und Substanzen, die den enzymatischen Abbau von Methadon in der Leber fördern, kann die Plasmakonzentration von Methadon verringert bzw. die Wirkdauer verkürzt werden, wie z. B. durch

- Carbamazepin
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Rifampicin
- Johanniskraut
- Spironolacton
- Fusidinsäure
- Flunitrazepam
- Efavirenz
- Nevirapin
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir.

Eventuell können dadurch Entzugserscheinungen ausgelöst werden.

Auch bei gleichzeitiger Anwendung von Methadon mit weiteren Arzneimitteln bzw. Substanzen, die durch Leberenzyme metabolisiert werden oder die Proteinbindung beeinflussen können (Methadon wird überwiegend an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden, siehe Abschnitt 5.2), sowie nach Absetzen dieser Arzneimittel bzw. Substanzen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten in Hinblick auf klinische Symptome von Überdosierungen, Unterdosierungen bzw. Entzugssymptome und eine entsprechende Dosisanpassung empfohlen.

So wurde bei gleichzeitiger Anwendung von antiretroviralen Arzneimitteln beschrieben, dass sich bei unveränderter Plasmakonzentration von Methadon die Plasmakonzentration der antiretroviralen Arzneimittel entweder erniedrigt (Didanosin und Stavudin) oder erhöht (Zidovudin). Für diese Patienten ist eine engmaschige Überwachung auf adäquates klinisches Ansprechen bzw. auf Anzeichen einer Toxizität erforderlich.



**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft**

Eine Anwendung von Methadon in der Schwangerschaft darf nur bei strenger Indikationsstellung und unter angemessener ärztlicher Überwachung, vorzugsweise in einem darauf spezialisierten medizinischen Zentrum, erfolgen.

Es liegen keine Daten aus prospektiven Studien bezüglich einer Anwendung von Methadon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei Anwendung von Methadon Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität erbracht (siehe Abschnitt 5.3).

In der Schwangerschaft muss eine ausreichende Substitution und die Vermeidung von Entzugssymptomen sichergestellt werden, um eine Schädigung des Fötus zu minimieren. Eine Dosisreduktion oder ein Entzug während der Schwangerschaft ist immer unter sorgfältiger Beobachtung der Mutter und nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen.

Aufgrund der möglichen Enzyminduktion während der Schwangerschaft (basierend auf klinischen Daten zur Pharmakokinetik von Methadon) kann bei Auftreten von Entzugssymptomen bei einigen Schwangeren eine Dosiserhöhung notwendig sein.

Zum Wohl des Fötus kann es ratsam sein, die Tagesdosis aufzuteilen, um hohe Plasmaspitzenkonzentrationen zu vermeiden, den beschleunigten Abbau von Methadon zu kompensieren und so Entzugssymptomen vorzubeugen.

Methadon passiert die Plazentaschranke und kann – vor oder während der Geburt gegeben – beim Neugeborenen zu Atemdepression führen. Ungefähr 60 - 80 % der Neugeborenen müssen wegen des neonatalen Entzugssyndroms stationär behandelt werden. Der Entzug des Neugeborenen muss auf einer geeigneten Kinder-Intensivstation erfolgen, da die chronische Behandlung mit Methadon zur Gewöhnung und Abhängigkeit beim ungeborenen Kind sowie zu behandlungsbedürftigen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen kann. Innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Geburt kann eine Dosisanpassung (insbesondere eine Dosisreduktion) notwendig sein.

Kinder methadonsubstituierter Mütter hatten ein vergleichsweise geringeres Geburtsgewicht und einen geringeren Kopfumfang als nicht drogenexponierte Kinder. Weiterhin wurden bei Kindern unter pränataler Methadonexposition eine erhöhte Inzidenz von Otitis media sowie neurologische Befunde mit Hörstörungen, geistige und motorische Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien beobachtet.

Ein Zusammenhang mit erhöhtem SIDS (*sudden infant death syndrome*) wird angenommen.

**Stillzeit**

Methadon tritt beim Menschen in die Muttermilch über. Die Methadon-Konzentrationen in der Muttermilch sind üblicherweise niedrig und nehmen innerhalb der ersten 30 Tage zu. Die Menge an Methadon, die in die Muttermilch ausgeschieden wird, reicht möglicherweise nicht aus, um eventuell auftretende Entzugserscheinungen beim Neugeborenen zu unterdrücken. Unter Berücksichtigung, dass die Methadon-Effekte auf den Säugling nicht ausreichend untersucht sind, entscheidet der Arzt, ob während der Behandlung gestillt werden darf. Stillende Mütter, die Methadon einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, den Säugling auf Anzeichen von Atemschwierigkeiten oder verstärkter Schläfrigkeit zu überwachen.

**Fertilität**

Methadon scheint die weibliche Fruchtbarkeit beim Menschen nicht zu beeinträchtigen. Studien an Männern auf Methadon-Erhaltungstherapie haben gezeigt, dass Methadon die Serum-Testosteronspiegel reduziert und das Ejakulatvolumen und die Beweglichkeit der Spermien deutlich verringert. Aufgrund einer Reduktion der Samenflüssigkeit pro Ejakulation bei Methadon-behandelten Männern war die Spermienkonzentration in dieser Gruppe doppelt so hoch wie die der Kontrollen.

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

Methadon kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Häufig treten zu Beginn der Substitutionsbehandlung Opiat-Entzugssymptome auf, wie Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Darmkrämpfe, Depression, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, wechselweise Frösteln und Hitzewallungen, Gähnen, Gänsehaut, Gewichtsverlust, Tachykardie, laufende Nase, Niesen, erweiterte Pupillen, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, körperliche Schmerzen, Schwächeanfälle, starkes Schwitzen, verstärkter Tränenfluss, Nausea, Unruhe, Unterleibskrämpfe und Tremor.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**  
*Gelegentlich bis häufig:* Appetitlosigkeit

**Psychiatrische Erkrankungen**  
*Gelegentlich bis häufig:* Euphorie und Dysphorie, Halluzinationen

**Erkrankungen des Nervensystems**  
*Gelegentlich bis häufig:* Benommenheit, Sedation, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe

**Augenerkrankungen**  
*Gelegentlich bis häufig:* Sehstörungen

**Herzkrankungen**  
*Gelegentlich bis häufig:* Herzklopfen, Bradykardie  
*Selten bis sehr selten:* Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Herzstillstand

**Gefäßerkrankungen**  
*Selten bis sehr selten:* Sickerblutungen (Hämorrhagie), orthostatische Hypotonie, Einschränkung der Kreislauffunktion, Schock

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**  
*Gelegentlich bis häufig:* Atemdepression  
*Selten bis sehr selten:* Atemstillstand

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**  
*Gelegentlich bis häufig:* Erbrechen, Nausea, Mundtrockenheit, Verstopfung

**Leber- und Gallenerkrankungen**  
*Gelegentlich bis häufig:* Gallenwegskrämpfe

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**  
*Gelegentlich bis häufig:* Nesselfieber und andere Hautausschläge, Juckreiz

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**  
*Gelegentlich bis häufig:* verminderte Harnmenge, Blasenentleerungsstörungen





*Nicht bekannt:* Methadon kann, wie auch andere Opiode, Spasmen der Nierengänge verursachen.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Gelegentlich bis häufig:* eingeschränkte Libido und/oder eingeschränkte Potenz (siehe auch Abschnitt 5.3 unter „Reproduktionstoxizität“)

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Gelegentlich bis häufig:* Schweißausbrüche, Mattigkeit, Schwächeanfälle, Ödeme  
*Selten bis sehr selten:* Flush

Hinweis

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.

**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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Besonders bei nicht opiatoleranten Personen (vor allem 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 nicht opiatoleranten Erwachsenen ab ca. 20 mg Methadonhydrochlorid möglich.

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.

Des Weiteren sind Überdosierungen durch Atemdepression (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 Hypotonie charakterisiert. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

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 lang dauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (bis zu 75 Stunden), während die Opiatantagonisten viel kürzer wirken (1 bis 3 Stunden). Nach Abklingen der antagonistischen Wirkung 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 (Auslösen von Erbrechen möglich) besonders wichtig. In der Therapie von Intoxikationen dürfen Alkohol, Barbiturate, Bemergrid, Phenothiazine und Scopolamin nicht zur Anwendung kommen.

Methadon ist nicht dialysierbar.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Methadon ist ein vollsynthetisches Opioidanalgetikum, das als basisches Diphenylmethanderivat strukturell vom Morphin ableitbar ist.

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

Die Wirkung in der Substitution setzt 1-2 Stunden nach oraler Gabe ein und hält bei Einmalgabe 6-8 Stunden an. Bei wiederholter Gabe steigt die Wirkdauer durch Erreichen des pharmakokinetischen Gleichgewichts auf 22-48 Stunden an, sodass eine einmal tägliche Gabe ausreichend ist.

Als Opioidagonist kann Methadon eine lang anhaltende Atemdepression induzieren, die nach 4 Stunden am ausgeprägtesten ist und bis zu 75 Stunden andauern kann. Neben weiteren klassischen Opioideffekten wie Sedierung, Euphorie und Miosis gehören Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion und Antidiurese zu den pharmakologischen Effekten von Methadon. Nach längerer Einnahme bewirkt Methadon auch eine Abhängigkeit, die der von Heroin und Morphin vergleichbar ist.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Methadon wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme beträgt im Mittel etwa 82 %.

**Verteilung**

Das pharmakokinetische Gleichgewicht (Steady State) zwischen Aufnahme, Verteilung und Elimination ist bei einer Dauertherapie etwa innerhalb 1 Woche erreicht. Die Substanz zeigt ein relativ großes Verteilungsvolumen von 3 – 4 l/kg. Das bedeutet, dass sich die stark lipophile Substanz in beträchtlicher Menge in peripherem Gewebe, Fett, Muskulatur und Haut anreichert. Die Serumproteinbindung liegt bei ca. 85 %. Vornehmlich wird an alpha-saures Glykoprotein und Albumin gebunden.

Methadon tritt in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke. Die Nabelschnurblutkonzentration ist geringer als die Plasmakonzentration der Mutter. Zwischen den maternalen Plasma-/Nabelschnurblutkonzentrationen und den Werten der Amnionflüssigkeit besteht keine Korrelation.

**Biotransformation**

Methadon unterliegt einer N-Demethylierung durch CYP-Isoenzyme, unter anderem unter Beteiligung von CYP3A4, 2D6, 2B6 und 2C19.

Von Methadon wurden bisher 32 Metaboliten identifiziert. Es entfallen allerdings nur 2 % der verabreichten Dosis auf 2 pharmakologisch aktive Metaboliten. Methadon und seine Metaboliten reichern sich vor allem in Lunge, Leber, Niere, Milz und Muskulatur an.



**Elimination**

Die Elimination von Methadon und seinen Metaboliten erfolgt sowohl renal als auch biliär. Die stark vom pH-Wert abhängige renale Elimination ist bei höheren Dosen der Hauptweg, wobei nach Gabe von mehr als 160 mg ca. 60 % als unverändertes Methadon auftreten. Biliär werden 10-45 % der wiedergefundenen Gesamtmenge ausgeschieden.

Die terminale Plasmahalbwertszeit unterliegt starken individuellen Schwankungen (14 bis 55 Stunden). Sie ist verlängert bei länger wählender Einnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen.

Methadonhydrochlorid ist nicht dialysierbar. Bei Anurie besteht aber keine Kumulationsgefahr, da die Ausscheidung in diesem Falle ausschließlich über die Fäzes erfolgt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach akuter Intoxikation tritt Tod durch Atemstillstand ein.

Die wichtigsten Zielorgane bei Labortieren nach subchronischer und chronischer Verabreichung waren das Atemsystem (Atemdepression) und die Leber (erhöhte SGTP-Aktivität, Leberzellhypertrophie, eosinophile zytoplasmatische Veränderungen).

**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/kg/Tag Methadon zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalvesikel und Testes. Die Nachkommen methadonbehandelter Männchen (bis zu 38 mg/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 Methadon-Gaben bei Ratten vom 14.-19. Trächtigkeitstag führten zu einem signifikanten Abfall des Testosteronspiegels 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  
Sucrose

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Die Tabletten können bei Raumtemperatur bis zu 10 Tage außerhalb der Blisterpackung aufbewahrt werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP-Aluminium-Blisterpackungen

Blisterpackungen mit 20, 50 und 75 Tabletten bzw. Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 20x1, 50x1 und 75x1 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**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**

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
14. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 29. Juni 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel