



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Eptadone® 5 mg/ml Lösung,
Mehrdosenflasche**
Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Methadonhydrochlorid

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Methadonhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes in der Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, das 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Verordnung soll durch Ärzte 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 niedrigstmögliche 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 Opiatdauergebrauch 40 mg Methadonhydrochlorid. In extremen Einzelfällen kann die initiale Tagesdosis bis maximal 100 mg Methadonhydrochlorid betragen. Die individuelle Dosierung während der Einstellungsphase erfolgt durch Applikation verschiedener Volumina, die mit Hilfe des beigefügten Messbechers mit einer Genauigkeit von 1 ml (entsprechend 5 mg Methadonhydrochlorid) abgemessen werden können.

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 sta-

tionärer 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. 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 Methadonplasmaspiegeln 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 Methadonhydrochlorid sollte das Verhältnis 1 : 2 (Levomethadon: Methadonhydrochlorid) beachtet werden, d. h., 5 mg Levomethadon entsprechen in ihrer Wirkstärke 10 mg Methadonhydrochlorid (entsprechend 2 ml Eptadone® 5 mg/ml Lösung) bzw. 10 mg Levomethadon entsprechen in ihrer Wirkstärke 20 mg Methadonhydrochlorid (entsprechend 4 ml Eptadone® 5 mg/ml Lösung). Bei einigen Patienten kann bei der Umstellung von Levomethadon auf Methadonhydrochlorid eine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen ist gebrauchsfertig und wird unverdünnt getrunken. Die Packung enthält einen Messbecher, mit dem die erforderliche Dosis abgemessen werden kann.

Die Dauer der Anwendung richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes 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

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile und 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 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 μ -Agonisten auch, die Diagnose oder den klinischen Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiern.
- Patienten mit bekannter oder vermuteter 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 Heroinabhängigen und 43 Kontrollpersonen.

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.

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 Überwachung ist erforderlich bei
- Hypotension bei Hypovolämie
 - Gallenwegserkrankungen
 - obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
 - Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
 - Phäochromozytom
 - 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

Herzrhythmusstörungen

Klinische Studien haben Hinweise darauf erbracht, dass unter μ -Opiatzeptoragonisten 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 potentiellen Vorteile der Methadonbehandlung das Tachykardierisiko übersteigen, sollte vor der 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 Opiode auch sollte Methadon bei Patienten mit Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Cor pulmonale und bei Personen mit erheblich eingeschränkter Atemreserve, vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, Hypoxie oder Hyperkapnie mit Vorsicht eingesetzt werden. Selbst bei den üblichen therapeutischen Betäubungsmitteldosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege bis hin zum Eintritt einer Apnoe erhöht wird. Bei für solche atopische Phänomene prädisponierten Patienten kann eine Exazerbation des bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Eosinophilie auftreten.

Die eine Atemdepression hervorrufende Wirkung von Betäubungsmitteln und deren Eigenschaft, den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit heraufzusetzen, können bei bereits vorliegendem erhöhtem Hirndruck bedeutsam verstärkt werden. Angesichts des Wirkprofils von Methadon als μ -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. Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen bisher keine ausreichenden klinischen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

Eptadone® 5 mg/ml Lösung unterliegt der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV). Die Belieferung von Rezepten durch die Apotheke wird durch die BtMVV geregelt.

Der Arzt soll regelmäßige Urinscreenings (im Allgemeinen 2 mal monatlich in einer für den Patienten nicht erkennbaren zeitlichen Abfolge) durchführen, um einen eventuellen Drogenbeikonsum festzustellen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Eptadone® 5 mg/ml Lösung nicht einnehmen.

Eptadone® 5 mg/ml Lösung kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Die Anwendung von Eptadone® 5 mg/ml Lösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Glycerol. Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Enthält Alkohol (weniger als 100 mg pro Einzelgabe).

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 Zentralnervensystem dämpfend wirkende Mittel einschließlich Alkohol können zur Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu Atemdepressionen führen.

Pentazocin und Buprenorphin können bei heroinabhängigen oder methadonsubstituierten Patienten zu Entzugserscheinungen führen. 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 und Rifampicin), 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-B-Hemmern innerhalb der letzten 14 Tage vor Beginn der Substitutionstherapie können lebensbedrohliche depressive oder exzitative Wirkungen auf Zentralnervensystem, Atmung und Kreislauf auftreten.

Das Auftreten dieser Wechselwirkungen ist von der individuellen Situation des Patienten, der jeweiligen Opiattoleranz 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 traten bei 56 von 92 Neugeborenen methadonsubstituierter Mütter auf.

Weiterhin wurde eine erhöhte Inzidenz von Otitis media, neurologischen Befunden mit Hörstörungen, geistiger und motorischer Entwicklungsverzögerung und Augenanomalien beobachtet. Inwieweit ein möglicher Zusammenhang einer Methadonexposition in utero und einem Auftreten von SIDS („plötzlicher Kindstod“) besteht, kann zurzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (s. 5.3).

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

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

Dieses Arzneimittel kann aufgrund der zentralnervösen und peripheren Nebenwirkungen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – abgesehen vom Grundleiden des Patienten – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen weiter beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1000
Sehr selten	< 1/10.000

Zu Beginn der Substitutionsbehandlung treten häufig Opiatentzugssymptome wie Abdominalkrämpfe, Angstzustände, Anorexie, unwillkürliche zuckende und stoßende Bewegungen, Cutis anserina, Depression, Diarrhoe, Erbrechen, Fieber, Gähnen, Gewichtsverlust, Nausea, Niesen, erweiterte Pupillen, Reizbarkeit, Rhinorrhoe, „Schlafsehnsucht“ (Schläfrigkeit), körperliche Schmerzen, Schwächeanfälle, starkes Schwitzen, intestinale Spasmen, Tachykardie, verstärkter Tränenfluss, Tremor, Unruhe und alternierender Wechsel zwischen Frösteln und Hitzewallungen auf.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich bis sehr selten: Hämorrhagie

Psychische Störungen

Sehr häufig bis häufig: Euphorie, Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems

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

Erkrankungen der Augen

Sehr häufig bis häufig: Sehstörungen

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig bis häufig: Herzklappen, Bradykardie, Schwächeanfälle, Ödeme

Gelegentlich bis sehr selten: orthostatische Hypotonie, Synkopen, Herzstillstand, Einschränkung der Kreislaufunktion, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig bis häufig: Atemdepression

Gelegentlich bis sehr selten: Atemstillstand

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig bis häufig: Gallenwegsspasmen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig bis häufig: Schweißausbrüche, Urtikaria, Hautausschläge, Pruritus

Gelegentlich bis sehr selten: Flush

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig bis häufig: Antidiuretische Effekte, Harnverhalten, Miktionsstörungen

Erkrankungen der 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.

Methadon kann die Symptome eines akuten Abdomens verschleiern und die Diagnose erschweren. Deshalb sollten Patienten mit Anzeichen eines akuten Abdomens unter Substitutionsbehandlung bis zur exakten Diagnosestellung besonders engmaschig überwacht werden.

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 Jahren 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 Opiat-Antagonisten (z. B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierungen einzelner Opiat-Antagonisten unterscheiden sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!). Insbesondere ist zu bedenken, dass Methadon langdauernde atemdepressive Wirkungen haben kann (36–48 Stunden), während die Opiat-Antagonisten 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.

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, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Angstgefühle). Behandelnde Ärzte sollten sich der potentiellen Erfordernis bewusst sein, die Dosis abzuändern, falls Patienten über Entzugssymptome berichten.

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 Opiatre-

zeptoren sind μ -, κ -, δ - und σ -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 Opiatrezeptoren ähnlich denen von Morphin. Beide sind Agonisten der μ - und κ -Rezeptoren. Obwohl die genaue physiologische Wirkweise der Opiate nicht bekannt ist, reduziert die Stimulation der Opiatrezeptoren 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-/opioidabhängigen Personen Entzugssymptome unterdrücken. Zum anderen 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-De-methylierung unterliegt. Bisher wurden 32 Metabolite identifiziert, allerdings entfallen nur 2 % einer verabreichten Dosis auf zwei pharmakologisch aktive Metabolite.

Die Elimination von Methadonhydrochlorid und seiner Metaboliten erfolgt renal und biliär. Bei höheren Dosen ist die renale Elimination der Hauptweg, dabei findet man nach Gabe von > 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 Methadondosis erhielten. Eine plötzliche und potentiell 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 Opioidabhängigen 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 Potential 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 Potential

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

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

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten führte die 5-tägige Gabe von 20 mg Methadon/kg/Tag zu Gewichtsverlusten an Prostata, Seminalblase 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 Methadongaben bei Ratten vom 14. bis 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

Sucrose
Glycerol
Citronensäure-Monohydrat
Natriumbenzoat (E 211)
Zitronenaroma (enthält Citropren, Citral und Ethanol)
Gereinigtes Wasser

Hinweis für Diabetiker

2 ml Eptadone® 5 mg/ml Lösung enthalten 0,8 g Sucrose (Zucker), entsprechend ca. 0,07 Broteinheiten (BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Öffnen der Flasche ist Eptadone® 5 mg/ml Lösung 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1000 Mehrdosenflasche:
Braune PVC-Mehrdosenflasche mit Schraubdeckel (PP/PE). Die Packung enthält einen Messbecher mit Einteilung für 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ml.
Klinikpackung mit 1000 ml Lösung zum Einnehmen.

500 Mehrdosenflasche:
Braune PVC-Mehrdosenflasche mit Schraubdeckel (PP/PE) und kindergesichertem Verschluss. Die Packung enthält einen Messbecher mit Einteilungen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ml.
Originalpackung mit 500 ml Lösung zum Einnehmen [N 3].

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 ZULASSUNG

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Frazione Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Eptadone® 5 mg/ml Lösung, Mehrdosenflasche: 61170.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15/03/2007

10. STAND DER INFORMATION

05/2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin