

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methadon HCl Tiofarma 5 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methadon HCl Tiofarma 5 mg bevat 5 mg methadon hydrochloride per tablet.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet Methadon HCl Tiofarma bevat 65,5 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Wit, rond met een diameter van 6 mm en de inscriptie methadon 5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Matige, hevige en zeer hevige pijnen, waarbij op korte termijn geen causale behandeling mogelijk is;
- Behandeling ontwenningsverschijnselen van heroïne/opiaten gericht op ontgiftiging;
- Onderhoudsbehandeling bij opiaatverslaafden die geen directe ontwenningsperspectieven hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Pijnbestrijding
5-10 mg om de 4-8 uur, op geleide van het effect. Nadat verlichting van de pijn 3-5 dagen aangehouden heeft, dient de dosering aangepast te worden om accumulatie en toxische verschijnselen te voorkomen; toediening om de 8-12 uur kan dan aangewezen zijn. Maximaal 90-150 mg per etmaal in 4-6 doses.
- Behandeling ontwenningsverschijnselen
Het voorschrijven van methadon dient bij voorkeur te geschieden in speciale behandelingsinstituten gezien de grote risico's die de behandeling met zich meebrengt.
In gevallen waarin dit niet mogelijk is, moet worden overlegd met het dichtstbijzijnde consultatiebureau voor alcohol en drugs.
De aanvangsdosis kan geschat worden aan de hand van de ernst van de onthoudingsverschijnselen. Meestal kan deze gesteld worden op 20 mg oraal (bij voorkeur in drankvorm). Op geleide van de vermindering van de onthoudingsverschijnselen, nl. vermindering van de polsfrequentie, pupilverwijding, hyperperistaltiek en oprichting lichaamshaar, kan eventueel na 3-4 uur nog eens 20 mg oraal worden gegeven. De behandeling kan voortgezet worden met dagelijks 30-50 mg methadon oraal

(bij voorkeur in oplossing, eventueel in tabletvorm) en kan dan in ongeveer 3 weken langzaam verminderd worden.

- Onderhoudsbehandeling

Opmerkingen vooraf: Zie "Behandeling ontwenningssverschijnselen". De aanvangsdosis kan op dezelfde wijze vastgesteld worden als bij de ontwenningsskuur. De dagelijkse dosering (bij voorkeur in drankvorm) bedraagt 50-100 mg, meestal rond 60 mg. De duur van de behandeling bedraagt in de regel 6 maanden. Bij een verbeterde lichamelijk-hygiënische en psychosociale toestand kan daarna een ontwenningsskuur worden overwogen.

Leverfunctiestoornis

Bij intraveneuze drugsgebruikers komen chronische virale hepatitisen frequent voor. Men dient met name voorzichtig te zijn wanneer methadon gebruikt moet worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met levercirrose is de metabole afbraak van methadon vertraagd en het firstpass effect verminderd. Dit kan resulteren in hogere methadon plasma spiegels. Methadon dient in een lagere dan de normaal aanbevolen dosis te worden gegeven en de reactie van de patiënt dient als richtlijn gebruikt te worden voor verdere doseringsvereisten.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van methadon. Het doseringsinterval dient verlengd te worden tot minimaal 8 uur wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) 10 – 50 ml/minuut is en tot minimaal 12 uur wanneer de GFS lager is dan 10 ml/minuut.

Pediatrie patiënten

Kinderen zijn gevoeliger dan volwassenen, zodat intoxicaties reeds bij zeer lage doses kunnen optreden.

Wijze van toediening

Oraal

Doelstellingen en stopzetting van behandeling

Voordat een behandeling met Methadon HCl Tiofarma 5 mg, tabletten wordt ingesteld, moeten een behandelstrategie, met inbegrip van de duur en de doelstellingen van de behandeling, worden overeengekomen met de patiënt en in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbehandeling. Tijdens de behandeling moet er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting van de behandeling te overwegen en doseringen zo nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen therapie met methadon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). In afwezigheid van adequate pijnbeheersing, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Obstructieve luchtwegaandoeningen en cyanose;
- Hersentrauma, verhoogde intracraniale druk en delirium tremens;
- Hartinsufficiëntie;
- Ademhalingsdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voorzichtigheid is geboden c.q. lager moet worden gedoseerd bij patiënten met hypothyreoïdie, myxoedeem en met prostaathypertrofie;
- Kinderen zijn gevoeliger dan volwassenen, zodat intoxicaties reeds bij zeer lage doses kunnen optreden;
- Voor patiënten met leverfunctiestoornis zie 4.2;
- Voor patiënten met nierfunctiestoornis zie 4.2;
- Bij patiënten met nier- of galstenen kan het nodig zijn om profylactisch atropine of een ander spasmolyticum toe te dienen;
- Bij ambulante bejaarden en patiënten met hart- en vaatziekten bestaat een verhoogd risico voor hypotensie en syncope;
- Aangezien hoge dosissen van methadon in verband werden gebracht met het optreden van torsades de pointes (verlenging van het QT-interval), moeten patiënten met risicofactoren van torsades de pointes met voorzorg behandeld worden. De risicofactoren zijn:
 - Elektrolytenstoornissen, in het bijzonder hypokalemie, hypocalcemie en hypomagnesemie;
 - Congenitale of verworven QT-verlenging;
 - Cardiomyopathie, in het bijzonder in aanwezigheid van symptomen van hartinsufficiëntie;
 - Sinus tachycardie;
 - Symptomatische hartritmestoornissen;
 - Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die erom bekend staan het QT-interval te verlengen (bijvoorbeeld bepaalde anti-aritmica, neuroleptica, antibiotica, antidepressiva en antihistaminica).
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïde substitutietherapie vereisen. Symptomen van bijnierinsufficiëntie kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, verlies van de eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid of lage bloeddruk.

Verlaagde geslachtshormonen en verhoogde prolactine

Langdurig gebruik van opioïde analgetica kan geassocieerd worden met een lager gehalte aan geslachtshormonen en een hoger gehalte aan prolactine. Symptomen bestaan uit verlaagd libido, impotentie of amenorroe.

Hypoglykemie

Hypoglykemie werd waargenomen in het kader van een overdosis of dosisverhoging van methadon. Regelmatige controle van de bloedsuikerspiegel wordt aanbevolen bij dosisverhoging (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Methadon is een opioïde analgeticum en is op zich uitermate verslavend. Het heeft een lange halfwaardetijd en kan zich daardoor ophopen. Een enkele dosis die symptomen zal verlichten, kan leiden tot ophoping en mogelijk overlijden als deze dagelijks wordt herhaald.

Zoals met andere opiaten kunnen bij herhaalde toediening van methadon tolerantie, lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Wanneer Methadon HCl Tiofarma 5 mg, tabletten wordt gebruikt voor de behandeling van pijn, kan herhaald gebruik ervan leiden tot opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en langere duur van behandeling met een opiaat kan leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van opiaatgebruiksstoornis.

Voordat een behandeling met Methadon HCl Tiofarma 5 mg, tabletten wordt ingesteld en tijdens de

behandeling, moeten de doelstellingen van behandeling en een plan voor stopzetting van de behandeling met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van opiaatgebruiksstoornis. Als deze tekenen zich voordoen, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Misbruik of opzettelijk misbruik van Methadon HCl Tiofarma 5 mg, tabletten kan leiden tot overdosering en/of overlijden.

Het risico op het ontwikkelen van opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broer/zus) van middelengebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere stoornissen van de geestelijke gezondheid (bijvoorbeeld ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroeg herhaalmedicatie vragen). Dit omvat de controle van gelijktijdig gebruikte opiaten en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opiaatgebruiksstoornis moet een consult met een verslavingsdeskundige worden overwogen.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opiaten kunnen leiden tot slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Gebruik van opiaten verhoogt het risico op CSA, afhankelijk van de dosis. Bij patiënten die CSA hebben, moet overwogen worden om de totale dosering van opiaten te verlagen.

Methadon HCl Tiofarma bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Methadon HCl Tiofarma bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

- Inhibitoren van P-glycoproteïne: Methadon is een P-glycoproteïne substraat; bijgevolg kunnen alle geneesmiddelen die dit inhiberen (kinidine, verapamil) de serumspiegels van methadon verhogen. Mogelijk neemt ook het farmacodynamische effect van methadon toe door betere passage van de bloed-hersen-barrière.
- CYP3A4-isoenzym inductoren: Methadon is een substraat voor cytochroom P-450 isoenzym 3A4 (CYP3A4) (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Bij inductie van CYP3A4 zal de klaring van methadon toenemen en zullen de methadon plasmaspiegels dalen. Inductoren van dit iso-enzym (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, nevirapine, rifampicine, efavirenz, amprenavir, spironolacton, dexamethason, hypericum perforatum (sint janskruid)) kunnen het levermetabolisme induceren. Bijvoorbeeld, na 3 weken behandeling met 600 mg efavirenz per dag bij patiënten onder methadonbehandeling (35-100 mg methadon per dag) waren de gemiddelde piekconcentraties van methadon en de AUC verlaagd met respectievelijk 48% en 57%. De gevolgen van enzyminductie zou meer uitgesproken zijn als de inductor wordt toegevoegd nadat de behandeling met methadon reeds is opgestart. Als gevolg van dergelijke interacties worden er ontweningsverschijnselen gerapporteerd en dientengevolg kan het noodzakelijk zijn om de dosering van methadon te verhogen. Als de

behandeling met CYP3A4 inductoren wordt gestaakt, dient de dosering van methadon verlaagd te worden.

- **CYP3A4-isoenzym remmers:** Methadon is een substraat voor cytochroom P-450 isoenzym 3A4 (CYP3A4) (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Bij inhibitie van CYP3A4 zal de klaring van methadon afnemen. Ze kunnen aanleiding geven tot een verhoging van de spiegels van methadon. Cannabinoïden, clarithromycine, delavirdine, erythromycine, fluconazole, grapefruitsap, selectieve serotonine reuptake remmers, itraconazol, ketoconazol, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon zijn CYP3A4-remmers.
- **Didanosine en stavudine:** Methadon vertraagt de absorptie en stimuleert het first-pass mechanisme van stavudine en didanosine met als gevolg dat de biologische beschikbaarheid van stavudine en didanosine zal afnemen.
- **Zidovudine:** De plasmaspiegels van zidovudine stijgen na methadon gebruik bij zowel orale als intraveneuze toediening van zidovudine. Dit is meer uitgesproken bij orale dan bij intraveneuze toediening van zidovudine. Deze effecten worden waarschijnlijk veroorzaakt door de inhibitie van de glucuronidatie van zidovudine en daardoor een verminderde nierklaring van zidovudine. Tijdens de behandeling met methadon, moeten de patiënten gemonitord worden op mogelijke toxische verschijnselen van zidovudine, waarbij het nodig zou kunnen zijn om de dosering van zidovudine te verlagen. Door wederzijdse interacties van zidovudine en methadon (zidovudine is een CYP3A4 inductor), kunnen typische symptomen van een opioïde ontwenningssyndroom zich ontwikkelen bij gelijktijdig gebruik van methadon en zidovudine (hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en prikkelbaarheid).
- **Proteaseremmers:** In tegenstelling tot wat op grond van in vitro eigenschappen van proteaseremmers verwacht kon worden (proteaseremmers zijn in vitro namelijk krachtige CYP3A4 inhibitoren) is uit diverse klinische studies bij patiënten onder methadon onderhoudstherapie gebleken, dat co-medicatie met ritonavir in combinatie met andere proteaseremmers als nelfinavir, saquinavir of lopinavir een aanzienlijke verlaging van de AUC van methadon met als gevolg onthoudingssymptomen kan veroorzaken. Het mechanisme wat ten grondslag ligt aan dit inductie-effect op het methadon metabolisme door proteaseremmers is nog niet bekend.
- **Producten die de zuurtegraad van de urine beïnvloeden:** Methadon is een zwakke base. Urine verzuurders (zoals ammoniumchloride en ascorbinezuur) kunnen de nierklaring van methadon verhogen. In dit geval moet de dosering van methadon verhoogd worden.
- **Metamizol:** Gelijktijdige toediening van methadon met metamizol, welke een inductor is van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een vermindering in plasmaconcentraties van methadon veroorzaken met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en methadon gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.
- **Cannabidiol:** Gelijktijdige toediening van cannabidiol kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van methadon.

Farmacodynamische interacties

- **Opioïde agonisten/antagonisten:** Opioïde antagonist (naloxon en naltrexon) antagoniseren de werking van methadon en induceren een ontwenningssyndroom. Partiële agonisten/ antagonist (zoals nalbufine en pentazocine) kunnen de neurologische ademhalings-suppressieve en hypotensieve effecten van methadon versterken. Als deze geneesmiddelen gebruikt worden in combinatie met methadon, kunnen ze neurologische, respiratoire en hypotensieve effecten uitlokken en verergeren. De agonistische of antagonistische effecten hangen af van de dosering van methadon en zijn frequenter als de dosering van methadon laag of matig is. Deze geneesmiddelen kunnen een ontwenningssyndroom veroorzaken in geval van chronische behandeling.
- **Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken:** geneesmiddelen met een depressieve werking op het CZS kunnen de respiratoire depressie doen toenemen; daarom kan het noodzakelijk zijn om de dosering van één of van beide geneesmiddelen te verlagen.

- **Antidiarrhoica:** het gelijktijdig gebruik van methadon en antidiarrhoica (difenoxylaat en loperamide) kan ernstige constipatie veroorzaken en de depressie van het CZS verhogen. Opiïde analgetica, in combinatie met antimuscarine geneesmiddelen, kunnen aanleiding geven tot ernstige constipatie of paralytische ileus, in het bijzonder bij chronisch gebruik.
- **Alcohol:** Kan aanleiding geven tot ernstige respiratoire depressie en hypotensie.
- **Gabapentinoïden:** Het gelijktijdige gebruik van opiaten en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opiaten, onderdrukte ademhaling en overlijden.

Serotonerge geneesmiddelen:

Het serotoninesyndroom kan optreden bij de gelijktijdige toediening van methadon met pethidine, monoamineoxidase (MAO)-remmers en serotoninebestanddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI) en tricyclische antidepressiva (TCA). De symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen in de mentale staat, autonome stabiliteit, neuromusculaire anomalieën en/of maagdarmsymptomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**Zwangerschap**

Beperkte gegevens over het gebruik van methadon in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen. Bij pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap chronisch behandeld worden met methadon, kunnen onthoudingsverschijnselen/ ademhalingsdepressie optreden.

Borstvoeding

Methadon wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij doseringen tot 20 mg per dag kan normaal borstvoeding gegeven worden. Bij hogere doseringen moeten de voordelen van het geven van borstvoeding worden afgewogen tegen mogelijk nadelige effecten voor de zuigeling.

Opiïdetoxiciteit bij baby's die borstvoeding krijgen

Methadon wordt in lage hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk. Bij de beslissing om borstvoeding aan te bevelen, moet rekening gehouden worden met het advies van een arts en moet in aanmerking genomen worden of de moeder een stabiele onderhoudsdosis van methadon neemt en of ze andere verboden stoffen neemt. Als borstvoeding overwogen wordt, moet de dosis methadon zo laag mogelijk zijn. De voorschrijvers moeten de vrouw die borstvoeding geeft, aanraden om de baby te controleren op sedatie en ademhalingsmoeilijkheden en om medische hulp te vragen als dit het geval is. Hoewel de hoeveelheid methadon die in de moedermelk wordt uitgescheiden onvoldoende is om ontweningsverschijnselen volledig te onderdrukken bij baby's die borstvoeding krijgen, kan het de ernst van een neonataal abstinentiesyndroom wel verzachten. Als het noodzakelijk is om de borstvoeding stop te zetten, moet dit geleidelijk aan gebeuren, omdat plots stoppen de ontweningsverschijnselen bij de baby zou kunnen verhogen.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie 5.3). Over het algemeen valt aan te raden de patiënt, met name na de 20e week van de zwangerschap, niet te detoxificeren, maar een onderhoudsbehandeling met methadon te geven. Het gebruik van Methadon drank vlak voor en tijdens de partus wordt afgeraden vanwege het risico op neonatale ademhalingsdepressie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Methadon heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gebruikers van methadon dienen niet aan het verkeer deel te nemen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeem- en orgaanklasse.

Psychische stoornissen

Euforie

Afhankelijkheid (frequentie niet bekend)

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, sedering

Oogaandoeningen

Pupilconstrictie, visuele stoornissen

Hartaandoeningen

Bij hoge doseringen treedt een belangrijke bloeddrukdaling op (zie rubriek 4.4). Bij hoge doseringen kan ook Torsade de pointes optreden.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ademhalingsdepressie (vooral bij hoge doseringen, zie rubriek 4.4)

Centraal slaap apneu syndroom (frequentie niet bekend)

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, droge mond, constipatie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hypoglykemie (frequentie niet bekend)

Opmerkingen:

- Bij langdurige toediening treedt afhankelijkheid op in dezelfde mate als voor andere opiaatagonisten. Echter, de hevigheid van de symptomen is minder dan die veroorzaakt door heroïne of morfine.
- De onthoudingsperiode is langduriger dan voor heroïne, mede door de langere eliminatiehalfwaardetijd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Ademhalingsdepressie, depressie van het centraal zenuwstelsel (van stupor tot coma), hypothermie, bradycardie, hypotensie en shock.

Hypoglykemie werd gerapporteerd.

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij overdosering van methadon.

Behandeling van intoxicatie

Bij overdosering van methadon dient de patiënt indien nodig beademd te worden en geeft men als antidotum naloxon.

De dosering van naloxon is 5-10 µg/kg intraveneus, indien nodig iedere 10-20 minuten herhalen.

Gezien de lange eliminatiehalfwaardetijd van methadon en de korte van naloxon zijn meerdere toedieningen noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

- Farmacotherapeutische categorie: Analgetica (narcotica)
- ATC-code: N07BC02.

Werkingsmechanisme:

Methadon is een opioïde agonist met werking overheersend op de µ-receptor. De analgetische werking van het racemaat is bijna geheel toe te schrijven aan de l-isomeer, die als analgeticum minstens 10 maal zo krachtig is als de d-isomeer. De d-isomeer heeft geen werking van betekenis op de ademhalingsdepressie, maar heeft anti-tussieve effecten.

Methadon heeft ook enkele agonistische effecten op de κ en σ opiate receptoren. Deze effecten hebben analgesie, depressie van de ademhaling, hoestonderdrukking, misselijkheid en braken (via een effect op de chemoreceptor trigger zone) en constipatie tot gevolg. Een effect op de nucleus van de automotorische zenuw en misschien op opioïde receptoren in de pupillaire spieren veroorzaakt pupillaire vernauwing.

Al deze effecten zijn reversibel door naloxon met pA₂-waarde die gelijk is aan het antagonisme ervan ten opzichte van Morfine. Het veroorzaakt een verslavingsvorm van het "Morfinetype".

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Absorptie: Methadon is een basisch en lipofiel geneesmiddel, dat vrijwel volledig wordt geabsorbeerd vanuit de tractus digestivus. De t_{max} varieert tussen de 1,5 - 3 uur. De biologische beschikbaarheid bedraagt meer dan 80%. Steady state wordt bereikt in 5 - 7 dagen. Het distributievolume van methadon bedraagt circa 5 l/kg.
- Distributie: Het farmacokinetische profiel van methadon kenmerkt zich door uitgebreide distributie. Circa 89% van de in het lichaam opgenomen methadon wordt gebonden aan eiwitten. In plasma wordt methadon vooral gebonden aan alfa-1-glycoproteïnezuur. De binding van methadon aan de extravasculaire weefseleiwitten is sterk en methadon stapelt zich in de lever, nier en andere organen. Omdat de afgifte van methadon vanuit de perifere weefsels naar de centrale circulatie traag verloopt, wordt de klaring van methadon vertraagd. Methadon passeert de placenta en wordt uitgescheiden in moedermelk.
- Metabolisme: Methadon wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N-demethylering (oxidatie) middels enzymen in de lever. De twee voornaamste metabolieten, 2-ethylideen-1,5-dimethyl-3,3-fenylpyrrolidine (EDDP) en 2-ethyl-5-methyl-3,3-difenylpyraline (EMDP), zijn biologisch inactief. Methadon is voornamelijk substraat voor cytochroom P450 iso-enzym (CYP) 3A4 en in mindere mate

voor CYP 2D6 en CYP 2B6. Veel interacties vinden plaats door inductie of inhibitie van deze CYP enzymen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

- **Eliminatie:** De eliminatie van methadon vertoont een hoge inter-individuele variabiliteit. Schattingen van de eliminatiehalfwaardetijd van methadon liepen in diverse studies uiteen van 19-55 uur. In studies met chronische toediening van methadon worden relatief korte halfwaardetijden gevonden, mede wegens auto-inductie van de eliminatie. De klaring van methadon is niet gerelateerd aan de dosis. 15-60% van de totale dosis methadon wordt binnen 96 uur uitgescheiden in de urine. De overige fractie wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. De mate van renale klaring hangt samen met de zuurgraad van de urine. Bij lagere pH van de urine zal meer methadon worden uitgescheiden.
- **Speciale patiëntengroepen:** Wat betreft de kinetische parameters van methadon zijn er geen verschillen tussen mannen en vrouwen gevonden. In oudere patiënten (>65 jaar) nam de methadonklaring slechts in geringe mate af.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Methadon in hoge doseringen veroorzaakte geboorte-afwijkingen bij marmotten, hamsters en muizen, waarbij exencefalie en defecten aan het centraal zenuwstelsel het meest gemeld werden. Incidenteel is bij muizen rachischisis in het cervicale gebied waargenomen. Bij kippenembryo's werd het niet sluiten van de neuraalbuis waargenomen. Methadon was niet teratogeen bij rat en konijn. Daarnaast zijn bij ratten een verminderd aantal jongen en bij de pups hogere sterfte, groeiretardatie, neurologische gedragseffecten en een verminderd hersengewicht gevonden. Bij muizen werd een verminderde verbening van de digiti, sternum en schedel en een lager aantal foetussen per worp waargenomen.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Lactose
- Magnesiumstearaat (E572)
- Talk
- Natriumzetmeelglycolaat type A
- Gesilificeerde microcrystallijne cellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

De houdbaarheid na openen van de tablettencontainer is 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eenheids Aflevering Verpakking (EAV): transparante PVC/aluminium blisterverpakking.
50 EAV's, of een veelvoud van 5, verpakt in een kartonnen doos.

Tablettencontainers: dertig (30), honderd (100) of vijfhonderd (500) tabletten in een polypropyleen tablettencontainer met deksel in een kartonnen doos.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Methadon hydrochloride valt onder de Opiumwet.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tiofarma B.V.
Benjamin Franklinstraat 5-10
3261 LW Oud-Beijerland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Methadon HCl Tiofarma 5 mg: RVG 104483

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2009

Datum van laatste verlenging: 8 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 23 mei 2023