

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eptadone Drank Suikervrij 1 mg/ml
Eptadone Drank Suikervrij 5 mg/ml
Eptadone Drank Suikervrij 10 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eptadone Drank Suikervrij 1mg/ml bevat 1 mg methadon hydrochloride, overeenkomend met 0,9 mg methadon, per ml.

Eptadone Drank Suikervrij 5mg/ml bevat 5 mg methadon hydrochloride, overeenkomend met 4,5 mg methadon, per ml.

Eptadone Drank Suikervrij 10mg/ml bevat 10 mg methadon hydrochloride, overeenkomend met 8,9 mg methadon, per ml.

Hulpstoffen:

Eptadone Drank Suikervrij 1mg/ml bevat: Tartrazine (E102) 0,0436 mg/ml, Xylitol 100 mg/ml, Glycerol 100 mg/ml;

Eptadone Drank Suikervrij 5 mg/ml bevat: Xylitol 100 mg/ml, Glycerol 100 mg/ml;

Eptadone Drank Suikervrij 10 mg/ml bevat: Xylitol 100 mg/ml, Glycerol 100 mg/ml;

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie sectie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Eptadone Drank Suikervrij 1mg/ml: heldere, groene vloeistof met kersensmaak.

Eptadone Drank Suikervrij 5mg/ml: heldere, amberkleurige vloeistof met kersensmaak.

Eptadone Drank Suikervrij 10mg/ml: heldere, blauwe vloeistof met kersensmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De behandeling van ontwenningssverschijnselen van heroïne/opiaten gericht op ontgiftiging.
- Onderhoudsbehandeling bij opiaatverslaafden die geen directe ontwenningsspectieven hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van ontwenningssverschijnselen

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, dient men overleg te plegen met het dichtstbijzijnde consultatiebureau voor alcohol en drugs.

De aanvangsdosis kan geschat worden aan de hand van de ernst van de ontwenningsverschijnselen. Meestal kan deze gesteld worden op 20 mg oraal (bij voorkeur in drankvorm). Op geleide van de vermindering van de ontwenningsverschijnselen, 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 hydrochloride oraal (eventueel in tabletvorm) en kan dan in ongeveer 3 weken langzaam verminderd worden.

Onderhoudsbehandeling

Opmerkingen vooraf: Zie "Behandeling ontwenningsverschijnselen". De aanvangsdosis kan op dezelfde wijze vastgesteld worden als bij de ontwenningskuur. 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 lichamelijke, hygiënische en psychosociale toestand kan daarna een ontwenningskuur overwogen worden.

Het wordt aanbevolen om bij een dagelijkse dosering van 100 mg Eptadone 5 of 10 mg/ml van het product te gebruiken, ter voorkoming van eventuele laxerende effecten van xylitol, die kunnen optreden bij een Suikervrij e formulering van 1mg/ml bij een dosis van 100 mg.

Wijze van toediening

Meet de benodigde hoeveelheid af met behulp van de doseerpipet (fles van 100 ml) of de maatbeker (flessen van 500 ml en 1000 ml) welke is ingesloten in de verpakking.

Leverfunctiestoornis:

Bij intraveneuze drugsgebruikers komen chronische virale hepatitisen frequent voor. Men dient met name voorzichtig te zijn wanneer dit product wordt gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornis. Bij patiënten met levercirrose is de metabole afbraak van methadon vertraagd en het first-pass effect verminderd. Dit kan resulteren in hogere methadon plasma spiegels. Dit product 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. De 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 10ml/minuut.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Hersentrauma, verhoogde intracraniale druk en delirium tremens.
- Hartinsufficiëntie.
- Ademhalingsdepressie.
- Obstructieve luchtwegaandoening en cyanose.

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.

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 zijn gebracht met het optreden van Torsade de pointes (verlenging van het QT-interval), moeten patiënten met risicofactoren van Torsade de pointes met voorzorg behandeld worden. De risicofactoren zijn:

- Elektrolytenstoornissen, in het bijzonder hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypomagnesiëmie.
- Congenitale of verworven QT-verlenging.
- Cardiomyopathie, in het bijzonder in aanwezigheid van symptomen van hartinsufficiëntie.
- Sinus bradycardie.
- Symptomatische hartritmestoornissen.
- Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die erom bekend staan het QT-interval te verlengen (bijvoorbeeld bepaalde anti-aritmica, neuroleptica, antibiotica, antidepressiva en antihistaminica).

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.

Misbruik of opzettelijk misbruik van Eptadone Drank Suikervrij 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.

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).

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.

Risico's bij gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van Eptadone en sedativa zoals benzodiazepines en gerelateerde middelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Wegens deze risico's moet voorschrijven in combinatie met deze sedativa alleen worden overwogen voor patiënten waar geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer ervoor wordt gekozen om Eptadone gelijktijdig voor te schrijven met sedativa, moet de laagst effectieve dosering gebruikt worden en de behandelduur zo kort mogelijk gehouden worden. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt geadviseerd om patiënten en zorgverleners te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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-hersenbarrière.

CYP3A4-isoenzym inductoren: Methadon is een substraat voor CYP3A4 (zie sectie 5.2) Bij inductie van CYP3A4 zal de klaring van methadon toenemen en zullen de plasmaspiegels dalen. Inductoren van dit isoenzym (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 werden er ontweningsverschijnselen gerapporteerd en dientengevolge 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 iso-enzym 3A4 (CYP3A4) (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Bij inhibitie van CYP3A4 zal de klaring van methadon afnemen, hetgeen aanleiding kan geven tot een verhoging van de spiegels van methadon. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (bijv. cannabinoïden, clarithromycine, delavirdine, erythromycine, fluconazole, grapefruitsap, selective serotonine reuptake remmers, itraconazol, ketoconazol, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon en telithromycine) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van methadon.

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. Bovendien kan methadon de absorptie vertragen en het first-pass metabolisme van de bovengenoemde geneesmiddelen verhogen.

Zidovudine: De plasmaspiegels van zidovudine stijgen na methadongebruik bij zowel orale als intraveneuze

toediening van zidovudine en veroorzaakt ook een stijging in de AUC 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 opioïd ontwenningssyndroom zich ontwikkelen bij gelijktijdig gebruik (hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en prikkelbaarheid).

Proteaseremmers: In enkele studies in vitro zijn de eigenschappen van proteaseremmers gemonitord (proteaseremmers zijn in vitro namelijk krachtige CYP3A4 inhibitoren); uit diverse klinische studies bij patiënten onder methadon onderhoudstherapie is 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 is nog niet bekend of het inductie-effect door proteaseremmers op het methadonmetabolisme verantwoordelijk is voor dit mechanisme.

Producten die de zuurgraad van de urine beïnvloeden: Methadon is een zwakke base. Urineverzuurders (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 en metamizol, een inductor van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een verlaging van de 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 geneesmiddelniveaus moeten waar nodig worden gecontroleerd.

Farmacodynamische interacties

Opiïden agonisten/antagonisten: Opiïd antagonist (naloxon en naltrexon) antagoniseren de werking van methadon en induceren een ontwenningssyndroom.

Partiële agonisten/antagonisten (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 additieve 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, zoals benzodiazepines en gerelateerde sedativa: Gelijktijdig gebruik van opioïden en geneesmiddelen met een depressieve werking op het CZS, zoals benzodiazepines en gerelateerde sedativa, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood door een additieve werking op het CZS; daarom zouden de dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling gelimiteerd moeten worden (zie rubriek 4.4).

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 mentale staat, autonome instabiliteit, neuromusculaire anomalieën en/of maag-darmsymptomen.

Antidiarrhoica: het gelijktijdig gebruik van methadon en antidiarrhoica (difenoxylaate 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.

Cannabidiol: Gelijktijdige toediening van cannabidiol kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van methadon.

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. 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 Eptadone® drank vlak voor en tijdens de bevalling wordt afgeraden vanwege het risico op neonatale ademhalingsdepressie.

Borstvoeding

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 ontwenningverschijnselen 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 ontwenningverschijnselen bij de baby zou kunnen verhogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

De rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen worden door methadon nadelig beïnvloed.

Gebruikers van methadon dienen niet aan het verkeer deel te nemen.

4.8 Bijwerkingen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:: Van zeer vaak ($\geq 1/10$) tot vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): ademhalingsdepressie.

Van soms ($\geq 1/100$, $< 1/1000$) tot zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): ademhalingsstilstand.

Frequentie niet bekend: Centraal slaap apneu syndroom

Psychische stoornissen: Frequentie niet bekend: Afhankelijkheid.

Centraal zenuwstelsel: Van zeer vaak ($\geq 1/10$) tot vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): euforie, dysforie, zwakte, hoofdpijn, sedatie, slapeloosheid, agitatie, desoriëntatie, leeghoofdige gevoel, gezichtsstoornissen, duizeligheid, miosis.

Maagdarmkanaal en de lever: Van zeer vaak ($\geq 1/10$) tot vaak ($\geq 1/100, < 1/10$): misselijkheid, braken, obstipatie, xerostomie, anorexia en spasmen van de galwegen.

Hart- en vaatstelsel: Van zeer vaak ($\geq 1/10$) tot vaak ($\geq 1/100, < 1/10$): bloedaandrang, bradycardie, hartkloppingen, flauwvallen, orthostatische hypotensie en syncope.

Van soms ($\geq 1/100, < 1/1000$) tot zelden ($\geq 1/10000, < 1/1000$): shock en hartstilstand. Torsade de pointes kan ook optreden bij hoge dosissen.

Urine wegen en genitaal apparaat: Van zeer vaak ($\geq 1/10$) tot vaak ($\geq 1/100, < 1/10$): urineretentie en moeilijkheden om te plassen, anti-diuretisch effect en libidovermindering en/of erectiestoornis.

Huid en zintuigen: Van zeer vaak ($\geq 1/10$) tot vaak ($\geq 1/100, < 1/10$): overmatig zweten, jeuk, netelroos, andere huidreacties, oedeem.

Van soms ($\geq 1/100, < 1/1000$) tot zelden ($\geq 1/10000, < 1/1000$): hemorragische netelroos.

Bloed: \geq Van soms ($\geq 1/100, < 1/1000$) tot zelden ($1/10000, < 1/1000$): haemorrhagia.

Endocriene systemen: \geq Van soms ($\geq 1/100, < 1/1000$) tot zelden ($1/10000, < 1/1000$): Langdurige toediening kan leiden tot verhoogde prolactine spiegels.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Frequentie niet bekend: Hypoglykemie.

Mogelijk ongewenste effecten als gevolg van hulpstoffen: het geneesmiddel bevat de volgende hulpstof die bijwerkingen kan veroorzaken: glycerol (schadelijk bij hoge doseringen): kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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: geneesmiddelen gebruikt bij verslaving aan opioïden, ATC-code: N07BC02

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 δ opioïde 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 wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, maar ondergaat een aanzienlijk first-pass metabolisme. 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 weefsel-eiwitten 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-ethyldeon-1,5-dimethyl-3,3-difenylpyrrolidine (EDDP) en 2-ethyl-5-methyl-3,3-difenylpyrrolidine (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 interindividuele 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 Preklinische veiligheidsgegevens

Methadon in hoge doseringen veroorzaakte geboortefwijkingen bij marmotten, hamsters en muizen, waarbij exencefalie en defecten aan het centrale 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 hulpstof(fen)

Eptadone® Drank Suikervrij 1 mg/ml:

Xylitol (E967)

Glycerol (E422)

Hydroxyethylcellulose

Natriumbenzoaat (E211)

Citroenzuur monohydraat (E330)

Kersenaroma (bevat o.a. Glycerol triacetate (E1518), triethyl citrate (E1505), propylene glycol (E1520))

Briljantblauw (E133)

Tartrazine (E102)

Gezuiverd water.

Eptadone® Drank Suikervrij 5 mg/ml:

Xylitol (E967)

Glycerol (E422)

Hydroxyethylcellulose

Natriumbenzoaat (E211)

Citroenzuur monohydraat (E330)

Kersenaroma (bevat o.a. Glycerol triacetate (E1518), triethyl citrate (E1505), propylene glycol (E1520))

Ammoniakkaramel (E150C)

Gezuiverd water.

Eptadone® Drank Suikervrij 10 mg/ml:

Xylitol (E967)

Glycerol (E422)

Hydroxyethylcellulose

Natriumbenzoaat (E211)

Citroenzuur monohydraat (E330)

Kersenaroma (bevat o.a. Glycerol triacetate (E1518), triethyl citrate (E1505), propylene glycol (E1520))

Briljantblauw (E133)

Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Methadon hydrochloride en hydroxybenzoaat conserveermiddelen zijn mogelijk onverenigbaar. Gelijktijdig gebruik van Eptadone drank en siropen geconserveerd met hydroxybenzoaten wordt ontraden.

6.3 Houdbaarheid

Eptadone® Drank Suikervrij : 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening: 12 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur. Niet in de vriezer bewaren.

100 en 500 ml: bewaar de container in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

1000 ml: bewaar in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eptadone Drank Suikervrij 1 mg/ml:

100 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met aluminium pilfer-proof schroefdop en polyethyleen afdichting voorzien van een polypropyleen afsluitdop. Maatbekertje voor orale toediening met aanduiding van 5-10-15-20-25-30 ml.

500 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met polypropyleen/polyethyleen schroefdop en polyethyleen afdichting. Maatbekertje voor orale toediening met de aanduiding van 5-10-15-20-25-30 ml.

1000 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met polypropyleen schroefdop met polyethyleen afdichting, verzegeld met folie-afsluiting. Maatbekertje voor orale toediening met aanduiding van 5-10-15-20-25-30 ml. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Eptadone Drank Suikervrij 5 mg/ml:

100 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met aluminium pilfer-proof schroefdop en polyethyleen afdichting voorzien van een polypropyleen afsluitdop. Maatbekertje voor orale toediening met aanduiding van 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 ml.

500 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met polypropyleen/polyethyleen schroefdop en polyethyleen afdichting. Maatbekertje voor orale toediening met de aanduiding van 1-2-3-4-5-6 ml.

1000 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met polypropyleen schroefdop met polyethyleen afdichting, verzegeld met folie-afsluiting. Maatbekertje voor orale toediening met aanduiding van 1-2-3-4-5-6 ml. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Eptadone Drank Suikervrij 10 mg/ml:

100 ml

Glazen (type III) fles van 100 ml met een verzegelde, moeilijk door kinderen te openen polyethyleen schroefdop met polyethyleen adapter voor de doseerpipet. Polypropyleen doseerpipet van 5 ml met schaalverdeling per 0,25 ml.

Het afmeten van de dosis uit de fles van 100 ml:

1. Houd de fles rechtop, open deze en plaats de meegeleverde doseerpipet stevig in de plastic adapter.
2. Keer de fles met de doseerpipet erop ondersteboven en trek de zuiger langzaam omlaag tot het streepje dat het voorgeschreven aantal milliliters aangeeft. Op deze wijze wordt het volume dat u voor uw dosis nodig heeft in de doseerpipet opgezogen.
3. Keer de hele fles met de doseerpipet erop weer rechtop en neem de doseerpipet uit de adapter.
4. In het geval er teveel oplossing in de doseerpipet is opgezogen, moet deze hoeveelheid met de fles rechtop worden teruggespoten in de fles, om te voorkomen dat er oplossing geknoeid wordt.
5. Sluit de fles weer door de dop erop te draaien.

6. Spoel de doseerpipet schoon met water na gebruik.

500 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met polypropyleen/polyethyleen schroefdop en polyethyleen afdichting. Maatbekertje voor orale toediening met de aanduiding van 1-2-3-4-5-6 ml.

1000 ml

Amberkleurige, transparante PVC-flesjes met polypropyleen schroefdop met polyethyleen afdichting, verzegeld met folie-afsluiting. Maatbekertje voor orale toediening met aanduiding van 1-2-3-4-5-6 ml. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwerking

Methadon hydrochloride valt onder de Opiumwet.

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

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67, Frazione Granatieri

50018 Scandicci (Florence-I)

Italy

Tel.: +3905573611

Fax: +39055720057

e-mail: info@moltenifarma.it

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

Eptadone Drank Suikervrij 1 mg/ml: RVG 111793

Eptadone Drank Suikervrij 5 mg/ml: RVG 111803

Eptadone Drank Suikervrij 10 mg/ml: RVG 111804

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Eptadone Drank Suikervrij : 12 september 2014 / 12 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 05 mei 2023.