SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ellepalmiron 5 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 10 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 15 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 20 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 25 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 30 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 35 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 40 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 45 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 50 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 55 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 60 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 65 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 70 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
Ellepalmiron 75 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<u>Ellepalmiron 5 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik</u>
1 dosis (10 ml) drank bevat 5 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 0,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 1,8 g glycerol (E 422), 10 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

<u>Ellepalmiron 10 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik</u>
1 dosis (20 ml) drank bevat 10 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 0,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

<u>Ellepalmiron 15 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik</u>
1 dosis (15 ml) drank bevat 15 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 1,0 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 2,70 g glycerol (E 422), 15 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

<u>Ellepalmiron 20 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik</u>
1 dosis (20 ml) drank bevat 20 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 1,0 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 25 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (25 ml) drank bevat 25 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 1,0 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 4,50 g glycerol (E 422), 25 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 30 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (30 ml) drank bevat 30 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 1,0 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 5,40 g glycerol (E 422), 30 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 35 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (14 ml) drank bevat 35 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 2,52 g glycerol (E 422), 14 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 40 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (16 ml) drank bevat 40 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 2,88 g glycerol (E 422), 16 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 45 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (18 ml) drank bevat 45 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 3,24 g glycerol (E 422), 18 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 50 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (20 ml) drank bevat 50 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 3,60 g glycerol (E 422), 20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 55 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (22 ml) drank bevat 55 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 3,96 g glycerol (E 422), 22 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 60 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (24 ml) drank bevat 60 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 4,32 g glycerol (E 422), 24 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 65 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (26 ml) drank bevat 65 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 4,68 g glycerol (E 422), 26 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 70 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (28 ml) drank bevat 70 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 5,04 g glycerol (E 422), 28 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Ellepalmiron 75 mg drank in verpakking voor éénmalig gebruik
1 dosis (30 ml) drank bevat 75 mg levomethadonhydrochloride
1 ml drank bevat 2,5 mg levomethadonhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 5,40 g glycerol (E 422), 30 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank in verpakking voor éénmalig gebruik.

Heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ellepalmiron wordt aanbevolen bij volwassenen als substitutietherapie voor de onderhoudsbehandeling van opioïde afhankelijkheid in combinatie met passende medische, sociale en psychosociale zorg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levomethadon moet altijd geïnitieerd worden door een ervaren arts als onderdeel van een geïntegreerd behandelingsprogramma van medicinaal-ondersteunde revalidatie van opioïdverslaving bij volwassenen, inclusief medische, sociale en psychologische zorg, welke goedgekeurd moet zijn door de relevante autoriteit.

Levomethadon is ongeveer twee keer zo krachtig als de methadonracemaat en deze stoffen kunnen in het algemeen veilig met elkaar vervangen worden in een verhouding van 2: 1, d.w.z. 30 mg levomethadon is gelijk aan 60 mg methadonracemaat.

Dosering

Volwassenen

De dosis wordt vastgesteld op basis van de start van ontwenningsverschijnselen en wordt voor elke patiënt aangepast aan de individuele situatie en de inschatting van de arts. Over het algemeen is de onderhoudsdosis de minimale dosis welke de ontwenningsverschijnselen beheersen.

De gebruikelijke startdosis is 5-15 mg. Voor patiënten met een hoge opioïde tolerantie is de startdosis 10-20 mg. De dosis wordt telkens per stap van 5 mg verhoogd gedurende een periode van drie weken, meestal tot 35 of 40 mg. Na een aanbevolen stabilisatieperiode van vier weken wordt de dosis aangepast totdat de patiënt geen intoxicatieafhankelijkheid en geen klinische tekenen van psychomotorische functie-effecten of onthoudingsverschijnselen meer vertoont.

De gebruikelijke dosis is 30-60 mg levomethadon per dag, maar sommige individuen hebben mogelijk hogere dosissen nodig. Een dosis hoger dan 50-60 mg levomethadon mag alleen worden toegediend in uitzonderlijke gevallen bij bewezen noodzaak, nadat het gelijktijdig gebruik van andere verdovende middelen is uitgesloten.
Levomethadon wordt normaal eenmaal per dag toegediend.

Werd de patiënt behandeld met een gecombineerde agonist/antagonist (bijv. buprenorfine), dan moet deze dosis geleidelijk verlaagd worden wanneer de behandeling met Levomethadon wordt gestart. Wordt de behandeling met Levomethadon onderbroken en er gepland wordt over te stappen naar sublinguale behandeling met buprenorfine (vooral in combinatie met naloxon), dan moet de dagelijkse Levomethadondosis eerst en vooral verlaagd worden naar 15 mg/dag om ontwenningsverschijnselen veroorzaakt door buprenorfine/naloxon te vermijden.

Als gevolg van interacties en/of enzymatische inductie veroorzaakt door andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5) kan de benodigde dagelijkse dosis Levomethadon worden verhoogd. Daarom moeten zelfs patiënten met aangepaste stabiele behandeling worden gecontroleerd op mogelijke ontwenningsverschijnselen en de dosis verder worden aangepast, indien nodig.

Verwezen wordt naar nationale richtlijnen voor methadonbehandeling.

De behandeling stopzetten

De behandeling moet worden stopgezet indien de werkzaamheid niet voldoende is of indien de patiënt het niet verdraagt. Het effect moet worden geëvalueerd in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Wanneer de behandeling stopgezet moet worden, moet dit door middel van een geleidelijke dosisverlaging gebeuren. De dosis kan in het begin relatief snel verlaagd worden, maar de verlaging moet langzaam zijn in de laatste fase (vanaf 20 mg per dag en lager).

Speciale populaties

Ouderen
Het wordt aanbevolen om de dosis bij oudere patiënten te verlagen.

Leverinsufficiëntie
Chronische virale hepatitis komt vaak voor bij drugsverslaafden. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden als levomethadon gebruikt wordt. Bij patiënten met levercirrose is het metabolisme vertraagd en is het 'first pass'-effect verlaagd. Dit kan resulteren in hogere plasmaspiegels van levomethadon. Levomethadon moet worden toegediend in een lagere dosis dan de aanbevolen dosis en de klinische respons van de patiënt moet worden gebruikt als leidraad voor de verdere dosering.

Nierinsufficiëntie
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie die levomethadon gebruiken. Het doseringsinterval moet worden verlengd tot minimaal 32 uur als de GFR 10-50 ml/min is en tot minimaal 36 uur als de GFR lager is dan 10 ml/min.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van levomethadon bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werden niet vastgesteld.
Ellepalmiron wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening
Ellepalmiron is enkel geschikt voor oraal gebruik en mag niet worden geïnjecteerd.
Gebruik niet meerdere flacons om grotere doses te bereiken omdat dit overmatige blootstelling en intolerantie voor de hulpstof glycerol kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Gelijktijdige toediening met MAO-remmers of binnen 2 weken na stopzetting van de behandeling hiervan.
- Tijdens de behandeling met levomethadon mogen geen narcotische antagonisten of andere agonisten/antagonisten (bijv. Pentazocine en buprenorfine) worden toegediend, behalve bij behandeling van overdosering.
- Ademhalingsdepressie
- Obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Patiënten afhankelijk van niet-opioïde geneesmiddelen.
- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het gebruik van levomethadon is het belangrijk rekening te houden met het feit dat levomethadon ongeveer twee keer zo krachtig is als het methadonracemaat (zie ook rubriek 4.2). Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico van overdosering.

Gevallen van verlenging van het QT-interval en torsade de pointes zijn gemeld tijdens behandeling met levomethadon, met name bij hoge dosissen. Levomethadon moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een risico op het ontwikkelen van een verlengd QT-interval, b.v. in het geval van:

- bekende voorgeschiedenis van QT-verlenging
- geavanceerde hartziekte,
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die een QT-verlenging kunnen veroorzaken,
- gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers
- elektrolytenafwijkingen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)

Ecg-monitoring moet worden overwogen bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, voornamelijk bij vrouwen.

Kinderen zijn gevoeliger dan volwassenen, daarom kan bij zeer lage doses al vergiftiging optreden. Om onbedoelde inname van levomethadon door kinderen te voorkomen, moet levomethadon (wanneer het meegenomen wordt naar huis) op een veilige plaats bewaard worden, buiten het bereik van kinderen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van levomethadon zijn dezelfde welke gelden voor het gebruik van opioïden in het algemeen.

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid): Zoals met andere opiaten kunnen bij herhaalde toediening van levomethadon tolerantie, lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Misbruik of opzettelijk misbruik van levomethadon 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.

Acute astma-aanval, chronische obstructieve longziekte of cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie of hypercapnie zijn relatieve contra-indicaties. Elk geval moet afzonderlijk geëvalueerd worden.

Gelijktijdige toediening van andere opiaten, alcohol, barbituraten, benzodiazepines en andere sterke sederende en psychoactieve geneesmiddelen kan de effecten en bijwerkingen van levomethadon versterken en moet vermeden worden.

Risico van gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van levomethadon en sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze sederende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om Ellepalmiron gelijktijdig met andere kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten nauwlettend opgevolgd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt het ten zeerste aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met narcotische antagonisten of gemengde agonisten/antagonisten moet vermeden worden (met uitzondering van de behandeling van overdosering) omdat dit ontwenningsverschijnselen kan veroorzaken bij fysiek afhankelijke patiënten.

In het begin van de dosisverhogingsperiode moet de patiënt na toediening worden geobserveerd om abnormale/bijwerkingen te registreren. De patiënt heeft gedurende maximaal twee uur verhoogde serumspiegels en het is belangrijk dat eventuele overdosisreacties of andere gevaarlijke/ernstige reacties geregistreerd worden.

In geval van lever- en nierinsufficiëntie, moet levomethadon met voorzichtigheid gebruikt worden. Het metabolisme van levomethadon kan worden verlaagd in geval van een leverinsufficiëntie en dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Een lagere startdosis moet worden toegediend aan patiënten met hypothyreoïdie, myxoedeem (dit kan het risico op ademhalingsdepressie en langdurige CZS-depressie verhogen), nierinsufficiëntie (verhoogd risico op convulsies) en leverinsufficiëntie (opioïden gemetaboliseerd in lever), astma of verminderd longvolume (het kan de ademhalingsprikkel verminderen en de luchtwegweerstand verhogen), urethrale strictuur of prostaathypertrofie (het kan urineretentie veroorzaken) (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie: Opioïden kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken, wat monitoring en substitutietherapie met glucocorticoïden noodzakelijk maakt. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn onder meer nausea, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakheid, duizeligheid of lage bloeddruk.

Afname van geslachtshormonen en toename van prolactine: Langdurig gebruik van opioïden kan gepaard gaan met lagere spiegels van de geslachtshormonen en hogere spiegels van het hormoon prolactine. Symptomen zijn onder meer een verminderd libido, impotentie of amenorroe.

Hypoglykemie: Hypoglykemie is waargenomen in de context van een overdosis methadon (een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon) of dosisverhoging. Regelmatige controle van de bloedsuiker wordt aanbevolen tijdens dosisverhoging (zie rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

Grote voorzichtigheid is aangewezen bij mogelijk hoofdletsel of aandoeningen met verhoogde intracraniële druk. Levomethadon mag niet worden gebruikt bij patiënten met intestinale pseudo-obstructie, acute buik en inflammatoire darmaandoeningen.

Bij patiënten met nierstenen of galstenen kan het nodig zijn atropine of andere spasmolytica profylactisch toe te dienen.

Oudere patiënten en patiënten met hart- en vaatziekten lopen een verhoogd risico op hypotensie en syncope.

Ellepalmiron is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik. Het misbruik door intraveneuze toediening van Ellepalmiron kan ernstige ongewenste effecten veroorzaken, zoals sepsis, flebitis of longembolie.

Ellepalmiron bevat de hulpstof methylparahydroxybenzoaat (E218) die allergische reacties kan veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Ellepalmiron bevat de hulpstof glycerol (E422). Als de levomethadon dosis als verschillende flessen moet worden genomen die een totaal volume boven 55 ml drank geven, zou de totale inname van glycerol per dosis 10 g overschrijden. Dit kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

Pediatrische patiënten
Kinderen zijn gevoeliger dan volwassenen, daarom kan bij zeer lage doses al vergiftiging optreden. Om onbedoelde inname van levomethadon door kinderen te voorkomen, moet levomethadon (wanneer het meegenomen wordt naar huis) op een veilige plaats bewaard worden, buiten het bereik van kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties
P-glycoproteïne-remmers:
Levomethadon is een substraat van P-glycoproteïne; alle medicinale stoffen die P-glycoproteïne remmen (bijv. Kinidine, verapamil, ciclosporine) kunnen daarom de serumconcentraties van levomethadon verhogen. Het farmacodynamische effect van levomethadon kan ook toenemen door een verhoogde passage door de bloed-hersenbarrière.

CYP3A4-enzyminductoren:
Levomethadon is een substraat van CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Door inductie van CYP3A4 zal de klaring van levomethadon toenemen en zullen de plasmaspiegels dalen. Inductoren van dit enzym (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, nevirapine, rifampicine, efavirenz, amprenavir, spironolacton, dexamethason, Hypericum perforatum (sint-janskruid), kunnen levermetabolisme induceren. Bijvoorbeeld, na drie weken behandeling met 600 mg efavirenz dagelijks, de gemiddelde maximale plasmaconcentratie en AUC waren respectievelijk met 48% en 57% verlaagd bij patiënten die werden behandeld met levomethadon (dagelijks 15-50 mg).

De gevolgen van enzyminductie zijn duidelijker als de inductor wordt toegediend nadat de behandeling met levomethadon is begonnen. Onthoudingssymptomen werden gemeld na dergelijke interacties en daarom kan het nodig zijn om de levomethadondosis te verhogen. Als de behandeling met een CYP3A4-inductor wordt onderbroken, moet de levomethadondosis worden verlaagd.

CYP3A4-enzyme remmers:

Levomethadon is een substraat van CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Door remming van CYP3A4 wordt de klaring van levomethadon verlaagd. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (bijv. Cannabinoïden, claritromycine, delavirdine, erythromycine, fluconazol, grapefruitsap, itraconazol, ketoconazol, fluvoxamine, nefazodon en telithromycine) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van levomethadon. Een gelijktijdige verhoging van het quotum met 40-100% tussen de serumspiegels en de levomethadondosis is aangetoond bij gelijktijdige behandeling met fluvoxamine. Als deze geneesmiddelen worden voorgeschreven aan patiënten die een onderhoudsbehandeling met levomethadon krijgen, moet men zich bewust zijn van het risico op overdosering.

Fluoxetine verhoogt de concentratie van R-methadon door remming van CYP2D6.

Producten die de zuurtegraad van urine beïnvloeden:
Levomethadon is een zwakke base. Verzuurders van urine (zoals ammoniumchloride en ascorbinezuur) kunnen de renale klaring van levomethadon verhogen. Patiënten die worden behandeld met levomethadon worden aanbevolen om producten die ammoniumchloride bevatten te vermijden.

Gelijktijdige behandeling van HIV-infectie:
Bepaalde proteaseremmers (amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir en ritonavir/saquinavir) kunnen de serumspiegels van levomethadon verlagen. Indien ritonavir alleen wordt toegediend, werd een verdubbeling van de AUC voor levomethadon aangetoond. De plasmaconcentraties van zidovudine (een nucleosideanaloog) stijgen bij het gebruik van levomethadon bij zowel orale als intraveneuze toediening van zidovudine. Dit is beter merkbaar bij oraal dan bij intraveneus gebruik van zidovudine. Deze waarneming wordt waarschijnlijk veroorzaakt door remming van zidovudine-glucuronidering en daarom verminderde renale klaring van zidovudine. Tijdens de behandeling met levomethadon moeten patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden op symptomen van toxiciteit veroorzaakt door zidovudine. Het kan daarom noodzakelijk zijn om de dosis zidovudine te verlagen.
Didanosine en stavudine:
Levomethadon vertraagt de absorptie en verhoogt het first-pass metabolisme van stavudine en didanosine, wat resulteert in een verminderde biologische beschikbaarheid van stavudine en didanosine.

Abacavir:
In een farmacokinetisch onderzoek toonde gelijktijdige toediening van 600 mg abacavir tweemaal per dag samen met levomethadon een vermindering van 35% van de C_{max} van abacavir en een vertraging van één uur in t_{max}, maar de AUC bleef onveranderd. De veranderingen in de farmacokinetiek van abacavir worden niet klinisch relevant geacht. In deze studie verhoogde abacavir de gemiddelde systemische klaring van levomethadon met 22%. De inductie van metaboliserende enzymen kan daarom niet worden uitgesloten. Patiënten die worden behandeld met levomethadon en abacavir moeten worden gemonitord op symptomen van ontwenningsverschijnselen die duiden op te lage dosering, waardoor af en toe hertitratie van levomethadon nodig kan zijn.

Levomethadon kan de serumspiegels van desipramine, een CYP2D6-substraat, verdubbelen. Remming van CYP2D6 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die via dit enzym worden gemetaboliseerd. Deze producten zijn, maar zijn niet beperkt tot, tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, nortriptyline en desipramine),

fentiazine-neuroleptica (bijvoorbeeld perphenazine en thioridazine), risperidon, atomoxetine, sommige Type 1c-antiaritmica (bijvoorbeeld propafenon en flecaïnide) en metoprolol.

Tamoxifen is een prodrug dat metabole activering vereist via CYP2D6. Tamoxifen heeft een actieve metaboliet, endoxifen die wordt gevormd via CYP2D6 en aanzienlijk bijdraagt aan het effect van tamoxifen. Remming van CYP2D6 door levomethadon kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van endoxifen.

Farmacodynamische interacties
Opioïde antagonisten:
Naloxon en Naltrexon gaan de effecten van levomethadon tegen en veroorzaken onthouding.

Sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde medicijnen:
Het gelijktijdig gebruik van opioïden en geneesmiddelen met een sederend effect op het centrale zenuwstelsel zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op ademhalingsdepressie, hypotensie, sterke sedatie, coma en overlijden vanwege het bijkomende effect op het centraal zenuwstelsel, daarom kan het nodig zijn om de dosis van één of beide geneesmiddelen te verlagen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4). Bij behandeling met levomethadon kan de langzaam geëlimineerde stof levomethadon leiden tot een langzame ontwikkeling van de tolerantie en elke dosisverhoging kan na 1-2 weken symptomen van ademhalingsdepressie veroorzaken. De dosisaanpassingen moeten daarom voorzichtig worden uitgevoerd en de dosis geleidelijk worden verhoogd onder zorgvuldige observatie.

Het gelijktijdige gebruik van opiaten en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opiaten, onderdrukte ademhaling en overlijden.

Peristaltische remming:
Gelijktijdig gebruik van levomethadon en peristaltiek remmers (loperamide en difenoxylaat) kan leiden tot ernstige constipatie en de effecten op het centraal zenuwstelsel versterken. Opioïde analgetica, in combinatie met anticholinergica, kunnen leiden tot ernstige constipatie of paralytische ileus, vooral tijdens langdurig gebruik.

QT-verlenging:
Levomethadon mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een mogelijke verlenging van het QT-interval, zoals antiaritmica (sotalol, amiodaron, flecaïnide), antipsychotica (thioridazine, haloperidol, sertindol, fenothiazines), antidepressiva (paroxetine, sertraline) of antibiotica (erythromycine, claritromycine).

MAO-remmers:
Gelijktijdige toediening van MAO-remmers kan leiden tot versterkte CZS-remming, ernstige hypotonie en/of apneu. Levomethadon mag niet worden gecombineerd met MAO-remmers tot twee weken na een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen:
Serotonergisch syndroom kan optreden bij gelijktijdige toediening van methadon (een racemisch mengsel van levomethadon en dextromethadon) en pethidine, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en serotoninemiddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI´s), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI´s) en tricyclische antidepressiva (TCA’s). De

symptomen van het serotoninesyndroom kunnen psychische toestandsveranderingen, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen omvatten.

Opioïde analgetica vertragen de maaglediging, waardoor testresultaten ongeldig worden. Afgifte van technetium Tc 99m disofenine via de dunne darm kan worden voorkomen en plasma-amylase en plasma-lipase-activiteit kunnen worden verhoogd omdat opioïde analgetica vernauwing van de sluitspier van Oddi en verhoogde galwegendruk kunnen veroorzaken; deze acties resulteren in vertraagde visualisatie en lijken dus op obstructie van het galkanaal. De diagnostische bepaling van deze enzymen kan tot 24 uur na toediening van het medicijn beïnvloed worden. Cerebrospinale vloeistofdruk kan stijgen; effect is secundair aan ademhalingsdepressie – geïnduceerde kooldioxide-retentie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gebruik van levomethadon tijdens de zwangerschap moet nauwlettend opgevolgd worden en samengaan met een correcte monitoring, bij voorkeur in een gespecialiseerd medisch centrum. Levomethadon gaat door de placenta. Voortdurend gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot gewenning en verslaving van de foetus, evenals ontwenningsverschijnselen, ademhalingsdepressie en een laag lichaamsgewicht van de pasgeborene. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). De beperkte beschikbare gegevens over het gebruik van levomethadon tijdens de zwangerschap bij mensen tonen geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Adequate vervanging en voorkoming van ontwenningsverschijnselen tijdens de zwangerschap moeten verzekerd worden om schade aan de foetus te minimaliseren. Doseringsverhoging kan noodzakelijk zijn vanwege enzyminductie tijdens de zwangerschap. Om het algemeen welzijn van de foetus te bewaren, kan het raadzaam zijn om de dagelijkse dosis op te splitsen om hoge piekplasmaconcentraties te voorkomen en de versnelde afbraak van levomethadon te compenseren, waardoor ontwenningsverschijnselen worden voorkomen. Dosisvermindering of ontwenning van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap moet altijd worden uitgevoerd onder zorgvuldige monitoring van de moeder en alleen na een stringente risico/batenanalyse. Over het algemeen is het raadzaam om de patiënt niet te ontgiften, vooral na de 20^{e} week van de zwangerschap. Indien mogelijk moet de levomethadondosis worden verlaagd net voor en tijdens de geboorte vanwege het risico op neonatale ademhalingsdepressie. Dosisaanpassing (vooral dosisverlaging) kan nodig zijn binnen 1-2 weken na de geboorte.

Een QT-verlengend effect na blootstelling van de moeder aan levomethadon kan niet worden uitgesloten en een 12-afleidingen-ECG moet worden uitgevoerd als de pasgeborene bradycardie, tachycardie of een onregelmatige hartslag heeft.

Borstvoeding
Levomethadon wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De gemiddelde melk/plasmaverhouding is 0,8.
Voor levomethadon moet bij de beslissing om borstvoeding aan te bevelen rekening worden gehouden met het advies van de klinisch specialist en moet worden nagegaan of de vrouw een stabiele onderhoudsdosis levomethadon gebruikt en of er sprake is van enig voortdurend gebruik van verboden middelen. Als borstvoeding wordt overwogen, moet de dosis levomethadon zo laag als mogelijk zijn. Voorschrijvers dienen vrouwen die borstvoeding geven, het advies te geven om

de zuigeling te controleren op sedatie en ademhalingsproblemen en om onmiddellijk medische hulp in te schakelen als dit zich voordoet. Hoewel de hoeveelheid levomethadon die wordt uitgescheiden in moedermelk niet voldoende is om de ontwenningsverschijnselen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, volledig te onderdrukken, kan het de ernst van neonataal abstinentiesyndroom afzwakken. Als het noodzakelijk is om de borstvoeding stop te zetten, moet dit geleidelijk gebeuren, omdat abrupt stoppen de ontwenningsverschijnselen bij de zuigeling zou kunnen doen toenemen.

Vruchtbaarheid
Levomethadon lijkt de vrouwelijke vruchtbaarheid niet te schaden.
Studies bij mannen tijdens een onderhoudsbehandeling met methadon hebben aangetoond dat methadon de serumtestosteronspiegel verlaagt en het ejaculaatvolume en de beweeglijkheid van het sperma aanzienlijk vermindert. De sperma aantallen van mannen die met methadon werden behandeld, was tweemaal zo hoog als dat van controlegroep. Dit weerspiegelt echter het gebrek aan verdunning door zaadvloeistof. Het effect van methadon of levomethadon op de mannelijke vruchtbaarheid is onbekend.

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

Levomethadon beïnvloedt psychomotorische functies totdat de patiënt gestabiliseerd is op het geschikte niveau. Daarom mag de patiënt niet autorijden of machines bedienen totdat de stabilisatie bereikt is en de laatste 6 maanden geen symptomen van drugsmisbruik vertoont. Wanneer de patiënt opnieuw mag autorijden of machines bedienen, verschilt van patiënt tot patiënt en dient door de arts te worden bepaald. Verder wordt verwezen naar nationale richtlijnen voor methadonbehandeling.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van de behandeling met levomethadon zijn over het algemeen dezelfde als bij behandeling met andere opioïden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken die worden waargenomen bij ongeveer 20% van de patiënten die poliklinisch worden behandeld met levomethadon, waarbij de medicamenteuze controle vaak onbevredigend is.

De ernstigste bijwerking van levomethadon is ademhalingsdepressie. Dit kan gebeuren tijdens de stabilisatiefase. Ademstilstand, shock en hartstilstand zijn opgetreden.

Tabel lijst van bijwerkingen
De hieronder vermelde bijwerkingen zijn geklasseerd volgens frequentie en systeem orgaanklasse. Deze bijwerkingen worden vaker waargenomen bij niet-opioïd-tolerante personen. Frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10), soms (≥ 1/1.000 tot <1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden(<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Omkeerbare trombocytopenie is gemeld bij patiënten met opioïden met chronische hepatitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak Soms	Vochtretentie Anorexie

	Niet bekend	Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypoglykemie
Psychiatrische stoornissen	Vaak Soms Niet bekend	Euforie, hallucinaties Dysforie, agitatie, slapeloosheid, desoriëntatie, verminderd libido Afhankelijkheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	Verdoving Hoofdpijn, syncope
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien, miose
Hartaandoeningen	Zelden	Bradycardie, hartkloppingen, gevallen van verlengde QT-intervallen en “torsade de pointes” zijn gemeld bij de behandeling met levomethadon, vooral bij hoge doses
Bloedvataandoeningen	Soms	Rood gezicht, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms Niet bekend	Longoedeem, ademhalingsdepressie Centraal slaap apneu syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Misselijkheid, braken Constipatie Xerostomie, glossitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Galweg dyskinesie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms	Voorbijgaande huiduitslag, zweten Jeuk, urticaria, andere huiduitslag en in zeer zeldzame gevallen bloeden urticaria
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie en antidiuretisch effect
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Soms	Verminderde potentie en amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Vermoeidheid Oedeem van de onderste ledematen, asthenie, oedeem
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

Tijdens langdurige toediening van levomethadon, zoals in een onderhoudsbehandeling met levomethadon, is er een geleidelijke, maar progressieve verdwijning van bijwerkingen gedurende een periode van enkele weken. Constipatie en zweten blijven echter vaak bestaan. Overzichtsstudies hebben aangetoond dat onderhoudsbehandeling met levomethadon extreem weinig bijwerkingen heeft, waaronder aangetoond dat het niet-sederend is.

Langdurig gebruik van levomethadon kan leiden tot afhankelijkheid van het morfinetype. De ontwenningsverschijnselen zijn vergelijkbaar met, maar minder intens en houden minder langer aan dan diegene geproduceerd door morfine of diamorfine (heroïne).

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

4.9 Overdosering

Vooral bij personen die niet-tolerant zijn voor opioïden (vooral kinderen), kunnen gevaarlijke intoxicaties optreden; ook bij lagere dosissen dan die in het kader van substitutietherapie worden gegeven: bij kinderen tot 5 jaar vanaf ongeveer 0,5 mg levomethadon, bij oudere kinderen vanaf ongeveer 1,5 mg en bij volwassenen die niet tolerant zijn voor opioïden vanaf ongeveer 10 mg.

Een dosisverlaging wordt aanbevolen als patiënten tekenen en symptomen vertonen van overmatige effecten van levomethadon die worden gekenmerkt door aandoeningen zoals: prikkelbaarheid, verminderd concentratievermogen, slaperigheid en mogelijk duizeligheid bij het staan.
Hypoglykemie is gemeld.
Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij overdosering van methadon.

Bovendien wordt de overdosis gekarakteriseerd door ademhalingsdepressie (Cheyne-Stokes-ademhaling, cyanose), overmatige slaperigheid met neiging tot verminderd bewustzijn tot zelfs coma, miose, ontspanning van de skeletspieren, koude en vochtige huid en soms bradycardie en hypotensie. Extreme intoxicaties kunnen ademhalingsstilstand, circulatiestilstand, hartstilstand en overlijden veroorzaken.

Onmiddellijke interventie op een spoedeisende of intensive care afdeling is noodzakelijk (bijv. Intubatie en beademing). Voor de behandeling van symptomen van intoxicatie kunnen specifieke opioïde antagonisten (bijv. Naloxon) worden gebruikt. De dosis van de individuele opioïde antagonisten varieert. Het is met name belangrijk om rekening te houden met het feit dat levomethadon een langdurige depressieve werking op de ademhaling kan hebben (tot 75 uur), terwijl de opioïde antagonisten een veel kortere werking hebben (1 tot 3 uur). Daarom kunnen, zodra de antagonistische effecten afnemen, herinjecties nodig zijn. Mogelijk zijn maatregelen nodig om temperatuurdaling te voorkomen en substitutie van het vaatvolume.

In geval van orale intoxicatie met levomethadon kan een maagspoeling alleen worden uitgevoerd na toediening van een antagonist. Bescherming van de ademhalingswegen door intubatie, zowel in geval van maagspoeling als vóór toediening van de antagonisten (begin van braken is mogelijk) is enorm belangrijk. Bij de behandeling van de intoxicaties mogen alcohol, barbituraten, bemegride, fenothiazine en scopolamine niet worden gebruikt. Er dient geen antagonist te worden gegeven als er geen klinische tekenen zijn van ademhalingsfalen of gevaar voor bewustzijnsverlies. Toediening van een antagonist aan patiënten die fysiek afhankelijk zijn van verdovende middelen zal acute ontwenningsverschijnselen geven. Het gebruik van

antagonisten voor dergelijke patiënten moet indien mogelijk worden vermeden en gereserveerd voor gevallen met ernstige ademhalingsdepressie. De toediening moet met grote voorzichtigheid worden verricht.

Levomethadon kan niet worden gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen die worden gebruikt bij opioïdafhankelijkheid; ATC-code: N07B C05.

Levomethadonhydrochloride is een synthetisch opioïde, een basis difenylmethaanderivaat structureel afgeleid van morfine.

Levomethadon is de R (-) enantiomeer van methadon. Het S (+) enantiomeer heeft slechts 1/50 van het analgetische effect van het R (-) enantiomeer. De klinische effecten van Levomethadon bij de behandeling van opiaat/opioïdverslaving zijn gebaseerd op twee mechanismen: enerzijds levert Levomethadon als synthetische opioïde agonist morfineachtige effecten welke ontwenningsverschijnselen onderdrukken bij opiaat/opioïdverslaafden. Anderzijds kan, afhankelijk van de dosis en de duur van de substitutietherapie, het chronische gebruik van oraal Levomethadon leiden tot tolerantie welke het effect van parenteraal toegediende opiaten blokkeert welke subjectief als euforigeen worden ervaren.

Het effect in de substitutietherapie begint na 1-2 uur na de orale toediening en duurt in geval van één enkele toediening 6 tot 8 uur. Na herhaalde dosering wordt de duur van het effect verlengd tot 22 tot 48 uur vanwege de farmacokinetische balans zodat een eenmaal daagse toediening voldoende is.

Levomethadon, een opioïde agonist, veroorzaakt een langdurige ademhalingsdepressie die na 4 uur zijn hoogtepunt bereikt en tot 75 uur kan duren. Naast de typische effecten van de opioïden, zoals sedatie, euforie en miose, heeft levomethadon andere farmacologische effecten zoals bradycardie, verhoging van de bloeddruk, bronchiale constrictie en anti-diurese. De langdurige consumptie van levomethadon veroorzaakt verslaving, vergelijkbaar met die van heroïne en morfine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

<u>Absorptie</u>
Levomethadon wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is gemiddeld ongeveer 82%.

In het geval van een orale dagelijkse dosering van 30 mg wordt de steady-state van levomethadon-plasmaspiegels binnen 4-5 dagen bereikt.

<u>Distributie</u>
De stof heeft een relatief groot distributievolume van 3-4 l/kg. Dit betekent dat de sterk lipofiele

stof zich in aanzienlijke hoeveelheden ophoopt in de perifere weefsels, in vet, spieren en huid. Ongeveer 85% is gebonden aan serumproteïne, voornamelijk aan zuur alfa-glycoproteïne en albumine.

Biotransformatie
Tot nu toe zijn 32 metabolieten van methadon geïdentificeerd. Twee farmacologisch actieve metabolieten vertegenwoordigen slechts 2% van de toegediende dosis. Methadon en zijn metabolieten stapelen zich voornamelijk in longen, lever, nier, milt en spieren op.

Eliminatie
De eliminatie van methadon en zijn metabolieten vindt plaats via de nieren en in de gal. De eliminatie via de nieren, die sterk afhankelijk is van de pH-waarde, is de hoofdroute in het geval van hoge doseringen; in geval van toedieningen van meer dan 160 mg, wordt ongeveer 60% uitgescheiden als onveranderd methadon. 10 tot 45% van de totale teruggewonnen hoeveelheid wordt uitgescheiden in de gal.

De terminale plasmahalfwaardetijd is onderhevig aan aanzienlijke individuele variabiliteit (tussen 14 en 55 uur). Het neemt toe met de duur van de therapie, bij ouderen en in geval van chronische leverziekten.

Levomethadon kan niet worden gedialyseerd. In het geval van anurie is er echter geen risico op accumulatie, omdat de eliminatie op dat moment alleen via de feces plaatsvindt.

Speciale populaties
Levomethadon wordt uitgescheiden in moedermelk en gaat door de placenta. De concentratie in het bloed van de navelstreng is lager dan de plasmaconcentratie van de moeder. Er is geen verband tussen de concentratie in moederlijk plasma/bloed van de navelstreng en de niveaus in het vruchtwater.
Vanwege verhoogde blootstelling is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met nier- en leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische onderzoeken zijn de belangrijkste doelorganen na subchronische en chronische toediening de luchtwegen (ademhalingsdepressie) en de lever (verhoogde SGTP-activiteit, hypertrofie van de levercellen, eosinofiele cytoplasmatische veranderingen).

Mutageen en carcinogeen potentieel
In-vitro- en in-vivo-onderzoeken naar de genotoxiciteit van methadon hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd welke wijzen op een licht clastogeen potentieel. Momenteel kan een risico voor klinisch gebruik niet vastgesteld worden. Langetermijnonderzoek bij ratten en muizen heeft geen aanwijzingen voor carcinogeen potentieel opgeleverd.

Reproductietoxiciteit
Levomethadon werd niet voldoende onderzocht. Methadon veroorzaakte in hoge dosissen geboorteafwijkingen bij marmotten, hamsters en muizen, waarbij de meeste meldingen betrekking hadden op exencefalie en defecten in het centrale zenuwstelsel. Rachischisis in de cervicale regio werd af en toe gevonden bij muizen. Niet-sluiting van de neurale buis werd gevonden in kippenembryo’s. Methadon was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Ook werd een

verminderd aantal jonge ratten gevonden en werden verhoogde mortaliteit, groeiachterstand, neurologische gedragseffecten en verminderd hersengewicht gevonden in de pups. Verminderde ossificatie van de digiti, het borstbeen en de schedel werd gevonden bij muizen en een kleiner aantal foetussen per nest.
Bij ratten resulteerde 5-daagse toediening van 20 mg methadon/kg/dag in een gewichtsverlies van de prostaat, zaadblaasjes en testikels. De nakomelingen van met methadon behandelde mannen (tot 38 mg/ kg/dag) vertoonden een verhoogde neonatale mortaliteit (tot 74%).
Orale toediening van methadon bij ratten van zwangerschapsdagen 14 tot 19 leidde tot een significante daling van de bloedtestosteronspiegels bij de mannelijke nakomelingen (antagonisatie met naloxon mogelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Betainehydrochloride
Glycerol (E422)
Gezuiver water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flessen (type III) afgesloten met een verzegelde, moeilijk door kinderen te openen schroefdop (PP).

Verpakkingsgrootte:
5 mg: 1 x 10 ml, 7x 10 ml
10 mg: 1 x 20 ml, 7x 20 ml
15 mg: 1 x 15 ml, 7x 15 ml
20 mg: 1 x 20 ml, 7x 20 ml
25 mg: 1 x 25 ml, 7x 25 ml
30 mg: 1 x 30 ml, 7x 30 ml
35 mg: 1 x 14 ml, 7x 14 ml
40 mg: 1 x 16 ml, 7x 16 ml
45 mg: 1 x 18 ml, 7x 18 ml

50 mg: 1 x 20 ml, 7x 20 ml
55 mg: 1 x 22 ml, 7x 22 ml
60 mg: 1 x 24 ml, 7x 24 ml
65 mg: 1 x 26 ml, 7x 26 ml
70 mg: 1 x 28 ml, 7x 28 ml
75 mg: 1 x 30 ml, 7x 30 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 OSLO
NOORWEGEN

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

5 mg: RVG 124245
10 mg: RVG 124250
15 mg: RVG 124251
20 mg: RVG 124252
25 mg: RVG 124253
30 mg: RVG 124254
35 mg: RVG 124555
40 mg: RVG 124256
45 mg: RVG 124257
50 mg: RVG 124258
55 mg: RVG 124259
60 mg: RVG 124261
65 mg: RVG 124262
70 mg: RVG 124263
75 mg: RVG 124266

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2020
Datum van laatste verlenging: 15 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 11 mei 2023.