
1.3.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methadon HCl DMB 5 mg, tabletten
Methadon HCl DMB 10 mg, tabletten
Methadon HCl DMB 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methadon HCl DMB 5 mg bevat 5 mg methadon hydrochloride per tablet
Methadon HCl DMB 10 mg bevat 10 mg methadon hydrochloride per tablet
Methadon HCl DMB 20 mg bevat 20 mg methadon hydrochloride per tablet

Hulpstoffen: De tabletten bevatten als hulpstof lactose (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rond biconvex tablet met een diameter van 8.8 mm, en eenzijdige een breukstreep.
5 mg is wit, 10 mg is geel, en de 20 mg is groen.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling ontwenningsverschijnselen van heroïne / opiaten gericht op ontgiftig.
Onderhoudsbehandeling bij opiaatverslaafden die geen directe
ontwenningsperspectieven hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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, 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 onthoudingsverschijnselen. Meestal kan deze gesteld worden op 20 mg oraal (bij voorkeur in drankvorm). Op geleide van de vermindering van de

onthoudingsverschijnselen, n.l. 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 ontwenningverschijnselen”. De aanvangsdosis dan 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. 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 10 ml/minuut.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor methadon of voor één van de hulpstoffen.
Hersentrauma, verhoogde intracraniale druk en delirium tremens.
Hartinsufficiëntie.
Ademhalingsdepressie
Obstructieve luchtwegaandoeningen 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.
- 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).
- De kleurstoffen tartrazine (E102), chinoline geel (E104) en indigotine (E132) kunnen allergie-achtige reacties, inclusief astma veroorzaken. Allergie komt meer voor bij diegenen die allergisch zijn voor acetosal.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 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 isoenzym 3A4 (CYP3A4) (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Bij inhibitie

kan 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 opioïd 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.

Farmacodynamische interacties

- Opiïd agonisten/antagonisten: Opiïd 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 (difenoxylaate en loperamide) kan ernstige constipatie veroorzaken en de depressie van het CZS verhogen. Opioiden 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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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 Methadon drank vlak voor en tijdens de partus wordt afgeraden vanwege het risico op neonatale ademhalingsdepressie.

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.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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

De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, slaperigheid, sedatie, misselijkheid, braken, constipatie en droge mond.

Een aantal bijwerkingen zijn dosisafhankelijk: hypotensie en ademhalingsdepressie worden soms bij hoge doseringen gemeld (zie 4.4).

Bij hoge doseringen kan ook Torsade de pointes optreden.

In deze rubriek worden de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1 / 10$), Vaak ($\geq 1 / 100$ tot $< 1 / 10$), Soms ($\geq 1 / 1000$ tot $< 1 / 100$), Zelden ($\geq 1 / 10\,000$ tot $< 1 / 1000$); Zeer zelden ($< 1 / 10\,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDra Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Soms	Hypotensie

	Zelden	QT-verlenging Torsade de pointes
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Slaperigheid Sedatie
	Soms	Euforie Dysforie Hoofdpijn Oogpupilconstrictie Visuele stoornissen
Ademhalingstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Soms	Ademhalingsdepressie
Gastro-intestinale aandoeningen	Vaak	Misselijkheid Braken Constipatie Droge mond

Bij langdurige toediening van methadon treedt afhankelijkheid op in dezelfde mate als voor andere opiaatagonisten. Echter, de hevigheid van de symptomen veroorzaakt door methadon is minder dan die veroorzaakt door heroïne of morfine.

De onthoudingsperiode voor methadon is langduriger dan voor heroïne, mede door de langere eliminatie-halfwaarde tijd.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

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

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.

Werking:

Methadon is opioïde antagonist 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 pA_2 -waarde die gelijk is aan het antagonisme ervan ten opzichte van Morfine. Het veroorzaakt een verslavingsvorm van het "Morfintype".

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 niethadon 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-ethyldeen-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 met 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

5 mg tabletten (wit): lactose, microcrystalijne cellulose (E460), talk (E553b) en magnesium stearaat (E572).

10 mg tabletten (geel): lactose, microcrystalijne cellulose (E460), talk (E553b), chinoline geel (E104), aluminium oxide en magnesium stearaat (E572).

20 mg tabletten (groen): lactose, microcrystalijne cellulose (E460), talk (E553b), tartrazine (E102), indigotine (E132), aluminium oxide en magnesium stearaat (E572).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons met 50, 90, 125, 175, 300, 500, 600, 900, 1250, 1900, 2600, 3250, 3900 en 5200 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Methadon hydrochloride valt onder de Opiumwet.

Alle ongebruikte producten dienen 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 DMB 5 mg, tabletten:	RVG 33034.
Methadon HCl DMB 10 mg tabletten:	RVG 33035.
Methadon HCl DMB 20 mg tabletten:	RVG 33036.

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

7 september 2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1 en 8: 8 juni 2016.