

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Methadondrank 1 mg/ml, oplossing voor oraal gebruik.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per flacon van 60 ml: 60 mg methadonhydrochloride. De oplossing heeft een concentratie van 1 mg/ml methadonhydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor oraal gebruik

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Methadonhydrochloridedrank 1 mg/ml is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd vanaf

1 maand tot 18 jaar bij:

- Chronische hevige pijn
- Ontwenning van opiaten

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten van 1 maand tot 18 jaar

Chronische hevige pijn:

Oraal: 0,1 tot 0,4 mg/kg lichaamsgewicht per keer, 3 tot 6 maal per dag.

Er is zeer beperkt onderzoek verricht naar de toepassing van methadon bij kinderen.

Ontwenning van opiaten:

Oraal: aanvankelijk de morfinedagdosering equipotent (1:1) omzetten in methadon, zo nodig verhogen met 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per keer op geleide van de symptomen. De eerste 24 uur de dagdosis methadon verdelen over 6 giften en na de tweede gift de morfine-infusie verminderen tot 50%, na de derde gift tot 25% en na de vierde gift de morfine-infusie stoppen; de tweede 24 uur de keerdosis methadon handhaven en verminderen naar 4 giften; de derde 24 uur de keerdosis handhaven en verminderen naar 3 giften, vervolgens in 1 tot 2 weken afbouwen tot 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag, zo nodig langzamer afbouwen.

Tijdens de beginfase (1^e 3 dagen of langer als afbouwen niet mogelijk is) onder monitorbewaking.

Bij ontwenning bij neonataal abstinentiesyndroom (NAS) baby's gaat de voorkeur uit naar gebruik van fenobarbital in verband met de verslaving van de moeder.

De veiligheid en werkzaamheid van methadon bij kinderen in de leeftijd tot 1 maand zijn nog niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ademhalingsdepressie
- Cyanose
- Hersentrauma
- Verhoogde intracraniale druk
- Coma
- Ileus
- Aangeboren of verworven lang-QT-intervalsyndroom (LQTS)
- Astma en COPD
- Delirium tremens
- Hartinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met in de anamnese:

- Bij kinderen, vanwege een verhoogde gevoeligheid, vooral wat betreft de ademhalingsdepressie. Verder komt bij kinderen paradoxale opwinding voor
- Hartfalen, omdat opioïden orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken en dit risico hoger is bij patiënten met hartfalen
- Prostaathyperplasie, prostaatobstructie en recente operatie aan de urinewegen, omdat opioïden urineretentie kunnen veroorzaken
- Slaapapneu, omdat opioïden slaapapneu kunnen induceren of versterken
- Leverfunctiestoornis, omdat opioïden worden gemetaboliseerd in de lever
- Acut buikletsel, omdat opioïden de symptomen hiervan kunnen verergeren of verergering van de symptomen kunnen maskeren
- Risicofactoren voor verworven LQTS, zoals bradycardie, aritmie, andere hartaandoeningen en een verstoorde elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypomagnesiëmie)

Verder is voorzichtigheid geboden bij onbehandeld myxoedeem (in verband met een verhoogd risico op ademhalingsdepressie), cardiovasculaire aandoeningen, toxische psychose, galblaasaandoeningen of galstenen en recente operatie aan het maagdarmkanaal,

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Inductoren van CYP3A4, CYP2C9 en CYP2D6

Inductoren van de hierboven genoemde leverenzymen kunnen de werking van methadon verminderen. Na dosiswijziging of staken van de inductor kan de methadonspiegel weer veranderen. Inductoren zijn: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine en rifabutine, efavirenz, tipranavir, nevirapine.

Abacavir/ duranavir

De methadonspiegel daalt door abacavir of duranavir waardoor de werking van methadon kan afnemen.

Efavirenz/ nevirapine/ tipranavir/ telaprevir/ boceprevir

Bovenstaande middelen kunnen de effectiviteit van methadon verminderen.

Atazanavir

Atazanavir remt het metabolisme van methadon. Controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen. Let op ECG-veranderingen.

Zidovudine

De toxiciteit van zidovudine kan toenemen. Controle van bijwerkingen wordt aanbevolen.

QT verlengers

Combinatie van twee middelen welke het QTc-interval kunnen verlengen verhoogd het risico op QTc-verlenging, met als mogelijk gevolg ernstige hartritmestoornissen, symptomen zijn plotselinge duizelingen of wegrakingen. In het uiterste geval leidend tot hartstilstand. Combinaties vermijden. De volgende medicatie geeft een verhoogd risico op verlenging van het QTc-interval: amiodaron, anagrelide, arseentrioxide, azitromycine, chloorpromazine, chloroquine, ciprofloxacin, citalopram, claritromycine, disopyramide, domperidon, donepezil, droperidol, erytromycine, escitalopram, flecaïnide, fluconazol, haloperidol, ibutilide, ketanserine, kinidine, levofloxacin, levomepromazine, moxifloxacin, ondansetron, oxaliplatin, papaverine, pentamidine, pimozide, propofol, roxitromycine, sevofluraan, sotalol, sulpiride, vandetanib.

Partiële opioïd agonist/ antagonist

Methadon is een opioïd agonist. Na toevoeging van een partiële agonist/ antagonist kan de werking van de opioïd agonist afnemen, waardoor onthoudingsverschijnselen kunnen optreden. De combinatie wordt ontraden. Tot de partiële agonisten en antagonist behoren buprenorfine, nalbufine en nalmefeen. Buprenorfinepleister is geregistreerd bij chronische hevige pijn, in geval van doorbraakpijn kan zo nodig een kortwerkend opioïd worden toegevoegd.

Naltrexon/ naloxon

Onthoudingsverschijnselen kunnen optreden bij toevoeging van naloxon of naltrexon aan een methadon.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij gebruik door de moeder passeert methadon de placenta en wordt de neonat blootgesteld aan methadon. Uit de beperkte hoeveelheid gegevens bij de mens blijkt niet meer kans op aangeboren afwijkingen. Bij dieren is bij hoge doseringen reproductietoxiciteit aangetoond (exencefalie, defecten aan het CNS, groeiretardatie, neurologische gedragseffecten). Bij verslaafde zwangere vrouwen moet het risico op onthouding worden afgewogen tegen het risico op voortgezet gebruik van methadon.

Aanbevolen wordt bij verslaafde zwangeren, met name na de 20e week van de zwangerschap, een onderhoudsbehandeling te geven. Een dosis hoger dan 10 mg bij de bevalling kan ademhalingsdepressie bij de neonat geven. Bij de neonat moet de methadon langzaam worden verminderd.

Borstvoeding

Methadon wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en wordt over het algemeen goed verdragen door de zuigeling. Wees bij langdurig gebruik en hogere doseringen alert op sedatie en respiratoire depressie van de zuigeling.

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

Methadon heeft in therapeutische doseringen een licht tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na twee weken is methadon veilig.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Obstipatie, misselijkheid en braken en sufheid zijn de meest voorkomende gemelde bijwerkingen.

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van methadon. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Endocriene aandoeningen	Onbekend	Onderdrukking van de vrijzetting van de ACTH, luteïniserend hormoon en thyrotropine
Psychische stoornissen	Onbekend	Sufheid, vermindering van cognitieve functies, hallucinaties, verwardheid, delirium
Hartaandoeningen	Onbekend	Orthostatische hypotensie, verlenging van het QTc-interval en torsade de pointes
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Onbekend	Ademhalingsdepressie, slaapapneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Onbekend	Obstipatie, misselijkheid, braken, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Onbekend	Spasmen aan de galwegen, galkoliek
Huid- en onderhuidaandoeningen	Onbekend	Jeuk, blozen, zweten, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Onbekend	Myoklonieën en epileptische aanvallen
Nier- en urinewegaandoeningen	Onbekend	Urineretentie

Misselijkheid en braken zijn een gevolg van gastroparese of een centrale werking van de opioïden op het braakcentrum in het verlengde merg. Metoclopramide of als alternatief domperidon kunnen deze klachten bestrijden. Als er tevens sprake is van verwardheid, is haloperidol een optie.

Door constrictie van de sfincter Oddi kunnen spasmen aan de galwegen en (verergering van) galkoliek optreden.

Myoklonieën en epileptische aanvallen zijn gemeld, vooral bij gebruik van hoge doses. Dosisvermindering of opioïdrotatie zijn dan aanbevolen, net als symptomatische behandeling met clonazepam, of als tweede keus baclofen, gabapentine of nifedipine.

Patiënten die opioïden gebruiken vanwege pijn, raken niet verslaafd (psychische afhankelijk) aan opioïden. Lichamelijke afhankelijkheid kan wel optreden, daarom moet bij stoppen van de therapie de dosering worden afgebouwd om onthoudingsverschijnselen te voorkomen. Symptomen van onthoudingsverschijnselen zijn rusteloosheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, niezen, zwakte, angst, depressie, mydriasis, anorexie, overmatige haargroei, misselijkheid en braken, diarree, koorts, hypertensie, spierkrampen, transpireren, uitdroging en gewichtsverlies. Ook bij overschakelen van opioïdagonisten op partiële agonisten/antagonisten kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. Gewenning of tolerantie treedt niet op zolang opioïden voor pijn worden gebruikt. Verhoging van de dosering wordt bijna altijd gedaan vanwege toenemende pijn door tumorprogressie, en niet vanwege gewenning.

Verlenging van het QTc-interval en torsade de pointes zijn gemeld, vooral bij hogere doseringen.

Opioïden verminderen de werking van de hypothalamus. Bij patiënten die een operatie ondergaan, onderdrukken opioïden het vrijkomen van ACTH, dat normaliter vrijkomt tijdens stressvolle situaties. Verder onderdrukken opioïden de secretie van luteïniserend hormoon en thyrotropine door de hypofyse. De productie van prolactine neemt juist toe, en soms ook de hoeveelheid groeihormoon.

Zelden komt ademhalingsdepressie voor. Bij gebruik van hoge doses en bij astma/COPD is er een hoger risico. Ademhalingsdepressie is een gevolg van een direct effect op het ademhalingscentrum in de hersenstam.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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

Bij opioïdintoxicatie wordt onderscheid gemaakt tussen een acute en chronische intoxicatie. Chronische intoxicatie is het gevolg van verslaving aan opioïden.

De belangrijkste symptomen van een acute opioïdintoxicatie zijn analgesie, sedatie (met bewustzijnsdaling tot coma), misselijkheid en braken, miosis (kan ontbreken bij pethidine of door gelijktijdig gebruik van andere middelen), dysforie, hypothermie, urineretentie, hyporeflexie, ademhalingsdepressie, onregelmatige ademhaling, bradycardie, hypotensie en obstipatie. Tevens kunnen voorkomen: verwardheid, hoofdpijn, spierspasmen en jeuk. Bij kinderen kunnen convulsies ontstaan.

Bij intoxicatie dient de patiënt herhaald te worden gelaxeerd omdat opioïden de darmperistaltiek stilleggen. Daarnaast kan de opioïdantagonist naloxon gegeven worden om coma en ademhalingsdepressie tegen te gaan. Naloxon moet langzaam worden toegediend, om acute onthoudingsverschijnselen te voorkomen. Bij convulsies en agressieve patiënten kan (preventief) diazepam gegeven worden.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij opioïdverslaving, ATC-code: N07BC02.

Werkingsmechanisme

Methadon is een opiaatagonist met sterk analgetische werking. Methadon grijpt aan op de mu receptor, welke betrokken is bij het onderdrukken van opioïdverslaving. Het heeft een lange werkingsduur. Het geeft geen euforie. Methadon kan de ontwikkeling van tolerantie voor morfine voorkomen.

Bij neonataal abstinentiesyndroom ten gevolge van misbruik van opioïden bij de moeder gaat de voorkeur uit naar fenobarbital, vanwege mogelijke inname van de methadondosis door de moeder. Als er bij een therapeutische fenobarbitalconcentratie nog steeds sprake is van ontweningsverschijnselen (finneganscore boven de 8), wordt methadon toegevoegd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid bedraagt meer dan 80%. De Cmax wordt na orale toediening na 1,5 tot 3 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt na 5 tot 7 dagen bereikt. De pijnstillende werking begint 30 tot 120 minuten na eenmalige orale toediening en houdt ongeveer 10 uur aan. Bij herhaalde toediening neemt de werkingsduur toe.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 89%. Tevens vindt binding aan weefsels plaats. Bij herhaalde toediening treedt cumulatie op, waardoor dosisverlaging en verlenging van het doseringsinterval nodig zijn. Het verdelingsvolume is ongeveer 5 l/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Methadon wordt in de lever grotendeels gemetaboliseerd door N-demethylering tot inactieve metabolieten, en daarnaast door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6 en CYP2B6.

Eliminatie

Wordt voor 15 tot 60% uitgescheiden met de urine, de rest wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Hoe lager de pH van de urine, des te meer methadon er met de urine wordt uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd is bij herhaald gebruik 19 tot 55 uur.

Bij de onderhoudsbehandeling van verslaafden kan de werkingsduur 22 tot 48 uur bedragen.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suikerstroop
Essence bananen
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

6 maanden

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C, niet in de koelkast of vriezer.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Methadonhydrochloridedrank 1 mg/ml wordt geleverd in een bruine flacon van 60 ml met plug en een dose pack dop. Een orale spuit 5 ml wordt bijgeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7. Fabrikant

Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

April 2020