1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MEPHENON 10 mg/1 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml ampul bevat 10 mg methadonchloorhydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (*Injectie*).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MEPHENON is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

1. Pijnstillende werking: methadon is aangewezen bij de symptomatische behandeling van hyperalgesie syndromen (permanente chronische pijnen waarvoor een morfineachtige pijnstiller moet worden toegediend). Intermitterende acute pijnen worden verminderd met hogere dosissen.

2. Detoxicatie: methadon kan worden gebruikt in een globaal detoxicatieprogramma om de ontwenningsverschijnselen te onderdrukken na een behandeling met opiaten of bij een ontwenningskuur van drugsverslaafden. De behandeling mag enkel worden toegepast in een gespecialiseerd centrum waar de patiënt permanent onder toezicht staat van een geschoold personeelslid.

3. Hoeststillende werking: in zeldzame gevallen kan methadon worden gebruikt bij de symptomatische behandeling van hardnekkige hoest die te wijten is aan ongeneeslijke aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

	Equivalentie (+)	Begin van de pijnstillende werking	Max. van de pijnstillende werking	Pijnstillende werkingsduur
Orale methadon	20 mg	30-60 min	90-120 min	4-6 uur
Intramusculair	10 mg	10-20 min	60-120 min	4-5 uur
Intraveneus	10 mg	0,01 min	15-30 min	3-4 uur

(+) dosis equivalent aan 10 mg morfine I.M.

Volwassenen

1. Tegen de pijn: de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.

Toediening IV of IM: 5 tot 10 mg om de 6 tot 8 uur.

2. Behandeling van ontwenningsverschijnselen
   Er is geen optimale dosis die voor alle patiënten gemeenschappelijk is. Er werd een voordeel beschreven voor lage dosissen (10 tot 20 mg per dag), terwijl andere patiënten hogere dosissen van meer dan 100 mg per dag nodig hebben om een evenwicht te bereiken. Hoewel dosissen van 40 tot 60 mg per dag meestal volstaan om de ontwennings- en cravingsymptomen (zin om te verbruiken) voor opiaten te blokkeren, zijn meestal dosissen van 60 tot 80 mg per dag nodig om een gepast onderhoud (substitutie) te garanderen. Dosissen van meer dan 60 mg per dag worden geassocieerd met een betere navolging van het behandelingsprogramma en een gunstiger evolutie. Bij gebruik van hoge dosissen kan monitoring van de plasmaconcentraties nuttig zijn om te trachten de minimumconcentraties tussen 150 en 200 ng/ml te houden.

Opmerking: Er wordt aanbevolen om drugsverslaafden methadon te laten nemen langs orale weg zodat ze kunnen afkicken van het inspuiten.

3. Hoeststillende werking

Bij hardnekkige hoest te wijten aan ongeneeslijke aandoeningen: 2,5 tot 10 mg om de 5 tot 6 uur.
Men dient ervoor te zorgen nooit een dosering van 120 mg methadon per dag te overschrijden.

Opmerkingen

1. Een vermindering van de dosering kan nodig zijn in de volgende gevallen:

   - Bij patiënten die al medicatie hebben gekregen die een ademhalingsdepressie kan veroorzaken.
   - In geval van een vermindering van de ademhalingsfunctie.
   - In geval van nier- of leverinsufficiëntie.
   - Bij bejaarde patiënten.

2. De aanpassing van de dosering hangt af van de volgende factoren:

   - De bereikte pijnstilling.
   - De incidentie van de ongewenste reacties.
   - De algemene medicatie gekregen door de patiënt.

Pediatrische patiënten
De toediening van dit geneesmiddel als pijnstiller is niet aanbevolen voor kinderen. De klinische studies zijn onvoldoende om de dosering te bepalen. Bovendien moet rekening worden gehouden met het cumulatieve effect van methadon en met het feit dat kinderen gevoeliger zijn voor de ademhalingsdepressie die het veroorzaakt.

Wijze van toediening
Oplossing voor injectie voor intramusculair en intraveneus gebruik.

Doelstellingen en stopzetting van behandeling
Voordat een behandeling met MEPHENON wordt ingesteld, moeten een behandelstrategie, met inbegrip van de duur en de doelstellingen van de behandeling, worden overeengekomen met de patiënt en in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbehandeling. Tijdens de behandeling moet

er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting van de behandeling te overwegen en doseringen zo nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen therapie met methadon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4). In afwezigheid van adequate pijnbeheersing, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van tolerantie en progressie van een onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor opiaten.
- Ademhalingsdepressie.
- Hersentrauma met verhoogde hersendruk.
- Het gebruik van IMAO's.
- Bij kinderen jonger dan twee jaar.
- Acute buikpijn waarvan de etiologie niet gekend is.
- Acute alcoholintoxicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De therapeut dient er bij zijn beslissing rekening mee te houden dat methadon verslaving kan teweegbrengen.

Voorzichtigheid is geboden in de volgende gevallen:

- Hyperthyroïdie.
- Vermindering van de cortico-surrenale functie.
- Prostaathypertrofie.
- Situaties van onderdrukking van het CZS.
- Bij de overschakeling van de ene pijnstiller op de andere, moet men aandachtig zijn voor ontwenningsverschijnselen.
- De combinatie met een zacht laxeermiddel naar keuze van de arts is wenselijk om constipatie te vermijden.
- Bij bejaarden moet het geneesmiddel voorzichtig worden toegediend en moet de begindosis worden verlaagd. Deze patiënten zijn immers gevoeliger voor de ademhalingsdepressie die wordt veroorzaakt door methadon.
- Bij patiënten met een ernstig verminderde nier- en leverfunctie. In deze gevallen moet de begindosis verlaagd worden.
- Bij de toediening aan patiënten met antecedenten van verslaving aan psychotrope middelen (vooral voor morfineachtige stoffen).
- Bij de parenterale toediening van een morfineachtige pijnstiller. Er moet steeds een antagonist ter beschikking zijn.

Voorzichtigheid is geboden in de volgende gevallen:

- Bronchiale astma.
- Chronische obstructieve aandoeningen van de luchtwegen.
- Darmobstructie.
- Gastro-intestinale chirurgie.
- Hartstoornissen.
- Hypothyroïdie.
- Shocktoestand.

Gevallen van QT-verlenging en torsades de pointe werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met methadon, vooral bij hogere dosissen (> 100 mg/d). Methadon moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een risico van verlenging van het QT-interval, bijvoorbeeld in de volgende gevallen:

- Voorgeschiedenis van QT-verlenging.
- Gevorderde hartaandoeningen.
- Ischemische hartaandoeningen en leveraandoeningen.
- Gelijktijdige behandeling met een of meerdere geneesmiddelen die een verlenging van het

  QT-interval kunnen veroorzaken.

<u>Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)</u>
Methadon is een opioïde analgeticum en is op zich uitermate verslavend. Het heeft een lange halfwaardetijd en kan zich daardoor ophopen. Een enkele dosis die symptomen zal verlichten, kan leiden tot ophoping en mogelijk overlijden als deze dagelijks wordt herhaald.
Zoals met andere opiaten kunnen bij herhaalde toediening van methadon tolerantie, lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

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

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

Misbruik of opzettelijk misbruik van MEPHENON 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.

Risico van gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen
Gelijktijdig gebruik van MEPHENON en sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Omwille van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van MEPHENON met deze sederende geneesmiddelen voorbehouden worden voor patiënten bij wie geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als wordt besloten om MEPHENON gelijktijdig voor te schrijven met sederende geneesmiddelen, moet de laagste doeltreffende dosis gebruikt worden en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun zorgverleners te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Gebruik de oplossing niet als deze niet helder is of deeltjes of een neerslag bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een verlaging van het pH van de urine kan de eliminatie van methadon doen toenemen.

Gewenste

- *Laxeermiddelen*: zij verminderen de constipatie die wordt veroorzaakt door methadon.
- *Antispasmodica*: zij verminderen de spasmen van de biliaire tractus.

Ongewenste
Methadon wordt gemetaboliseerd door het cytochroom CYP3A4.
Inductoren van CYP3A4, zoals efavirenz, nevirapine, ritonavir, fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kunnen bij gelijktijdig gebruik het ontstaan van ontwenningsverschijnselen bevorderen.
Inhibitoren van CYP3A4, zoals fluvoxamine, macroliden, cimetidine en antischimmel-azolen, kunnen bij gelijktijdig gebruik een verhoging van de plasmaconcentraties van methadon bevorderen.

- *Antivirale geneesmiddelen*: abacavir kan de klaring van methadon verhogen. Bij sommige patiënten moet dan de methadon dosering worden aangepast.

- *Curariserende middelen*: zij kunnen het deprimerende effect op de ademhaling verhogen dat ook aanwezig is in methadon. Daarom moet bijzondere aandacht worden besteed aan patiënten die methadon kregen tegelijk met een curariserend geneesmiddel tijdens een heelkundige operatie of bij de postoperatieve behandeling.

- *Anticholinergische middelen*: hun gelijktijdige toediening kan het risico van ernstige constipatie en/of urineretentie verhogen.

- *Alcohol, algemene pijnstillers, geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, fenothiazines en tricyclische antidepressiva*: bij gelijktijdig gebruik met methadon kan het deprimerende effect op de ademhalings- en de centrale zenuwfuncties versterken. Daarom moet de dosering van een van de beide geneesmiddelen worden verlaagd.

  Fenothiazines verhogen of verminderen de pijnstillende werking van opiaten.

- *Sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen*: het gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende geneesmiddelen zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood omwille van een bijkomend onderdrukkend effect van het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

- *IMAO:* therapeutische dosissen pethidine veroorzaakten ernstige reacties bij patiënten die tegelijk (of binnen 2 weken vóór het gebruik) IMAO's en pethidine kregen. Met methadon werden geen gelijkaardige reacties waargenomen. Als IMAO's moeten worden gebruikt bij patiënten onder methadon, moeten gevoeligheidstests worden uitgevoerd. Hierbij worden onder medisch toezicht kleine begindosissen toegediend die vervolgens geleidelijk aan worden verhoogd.

- *Tricyclische antidepressiva*: methadon kan de plasmaconcentratie van desipramine verhogen.

- *Hydroxizine*: dit geneesmiddel kan de pijnstillende en het verdovend werking van methadon versterken.

- *Naloxone - Levallorfan*: dit zijn antagonisten van opiaten die de ontwenningssymptomen kunnen bespoedigen. Bij een overdosering van opiaten, moeten ze zeer goed worden gedoseerd.

- *Andere pijnstillende opiaten*: zij verhogen het deprimerende effect op de ademhaling, de bloedsomloop en het CZS. Pentazocine, nalbuphine en butorfanol kunnen het pijnstillend effect van methadon echter gedeeltelijk tegengaan.

- *Geneesmiddelen die de hartgeleiding beïnvloeden en geneesmiddelen die afwijkingen van de elektrolyten kunnen veroorzaken*: bij gelijktijdig gebruik met methadon, kunnen ze gevolgen hebben voor de hartwerking.

- *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.

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

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

<u>Effecten op diagnostische testen</u>
Zwangerschapstesten:

- Methadon kan interfereren met het resultaat van deze testen.

Fysiologische testen:

- Druk van het cerebrospinaal vocht: kan toenemen.
- Plasmaconcentratie van amylase.
- Plasmaconcentratie van lipase: kunnen verhogen.
- Serumconcentratie van alanine aminotransferase.
- Serumconcentratie van alkalische fosfatasen.
- Serumconcentratie van aspartaat aminotransferase.
- Serumconcentratie van bilirubine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De risico/batenverhouding moet zorgvuldig worden geëvalueerd aangezien methadon de placentabarrière doordringt. Regelmatig gebruik tijdens de zwangerschap kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij zuigelingen (overmatig huilen, prikkelbaarheid, koorts, braken, diarree...). Het gebruik van methadon bij zwangere vrouwen in het kader van een detoxicatie- of onderhoudskuur, werd geassocieerd met problemen bij de foetus en een verlaging van het geboortegewicht.

Gebruik tijdens de bevalling
Methadon kan het verlies van de ademhalingsreflex bij de zuigeling of een ademhalingsdepressie veroorzaken. Gebruik tijdens de bevalling moet dus worden vermeden.

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 ontwenningsverschijnselen 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 ontwenningsverschijnselen bij de baby zou kunnen verhogen.
Methadon kan afhankelijkheid teweegbrengen bij het kind waarvan de moeder een onderhoudskuur met methadon volgt.

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

Omdat het gebruik van MEPHENON een zekere slaperigheid kan veroorzaken, wordt sterk afgeraden om een voertuig te besturen of een machine te gebruiken.
Een wachttijd van 4 tot 6 uur dient gerespecteerd te worden.

4.8 Bijwerkingen

Methadon veroorzaakt een psychische en lichamelijke afhankelijkheid en leidt daardoor tot misbruik van het geneesmiddel. Het verslavingsrisico neemt toe met de dosis en de behandelingsduur. Bovendien treedt bij herhaaldelijke toediening gewenning op. Daarom mag de arts dit geneesmiddel enkel in laatste instantie gebruiken, met dezelfde voorzorgen als bij het gebruik van morfine. De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn en de behandeling mag niet abrupt gestopt worden maar geleidelijk aan (vermindering van het aantal innamen tot het volledige stoppen), om ontwenningsverschijnselen te vermijden die zich vooral uiten door een zelfmoorddepressie en een acute psychotische toestand.

Mogelijke bijwerkingen van methadon, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie	Niet bekend
Psychische stoornissen	Geestelijke verwardheid (depersonalisatie), hallucinatie (alleen bij gebruik van hoge dosissen). Afhankelijkheid	Zelden Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Ongewone zenuwachtigheid, hoofdpijn, slaapstoornissen.	Soms
	Ongewone vermoeidheid.	Zelden
Oogaandoeningen	Miosis, gezichtsstoornissen (overdosering)	Niet bekend
Hartaandoeningen [a]	Verlenging van de QT-ruimte en torsades de pointe.	Zelden
	Bradycardie en hartkloppingen.	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Risico van hersenoverdruk.	Niet bekend
Ademhalingsstelselaandoeningen [b]	Verkorte, onregelmatige, gejaagde of vertraagde ademhaling. Centraal slaap apneu syndroom	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen [c]	Verstopping.	Zeer vaak
	Misselijkheid, braken.	Vaak
	Droge mond, verminderde eetlust, maagkrampen, pijn ter hoogte van de lever	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Roodheid van het gelaat, overmatige zweten (afgifte van histamine).	Vaak
	Huiduitslag, roodheid, jeuk (overgevoeligheid te wijten aan de afgifte van histamine).	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen [d]	Verminderd urinevolume maar verhoogde plasnood.	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vermindering van het libido en impotentie.	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn ter hoogte van de injectieplaats.	Zelden

[a]*Hart- en bloedvataandoeningen:* deze uiten zich enkel bij hoge dosissen (depressie van de vasomotorische centra: bloeddrukval).

[b]*Ademhalingsstelselaandoeningen:* opiaten hebben een deprimerend effect op de ademhalingscentra: door de vermindering van de bulbaire gevoeligheid voor CO_2, verstoren ze de sturing van de ademhalingsbewegingen.

[c]*Maagdarmstelselaandoeningen:*
Opiaten hebben een remmende uitwerking op de darmperistaltiek.
Methadon kan in sommige gevallen maagkrampen, gastro-intestinale irritatie of een galspasme veroorzaken.
Bij ernstige darmontsteking verhoogt het risico van toxisch megacolon, vooral na herhaalde dosissen; spasmen van de sfincter van Oddi kunnen pijn veroorzaken ter hoogte van de lever (verhoging van de galblaasdruk).

[d]*Nier- en urinewegaandoeningen:* ter hoogte van de nieren kan hypertonie optreden door blokkering van de blaassfincter, bovendien verhoogt methadon de afscheiding van ACTH en antidiuretische hormonen.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Galileelaan 5/03 – 1210 Brussel.
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

- Min of meer diepe coma.
- Ademhalingsdepressie (tot 2 à 4 ademhalingen per minuut).
- Cyanose.
- Bij ernstige ademhalingsdepressie blijft de bloeddruk eerst normaal maar daalt hij daarna geleidelijk aan.
- Miosis (dit symptoom verdwijnt nooit, zelfs niet bij patiënten die al lange tijd opiaten gebruiken).
- Vermindering van het urinevolume vanwege het antidiuretische effect, de bloeddrukval en de urineretentie.
- Hypothermie (bleke, koude en klamme huid).
- Verslapte spieren, hangende kaken, de tong kan zich omdraaien en de luchtwegen verstoppen.
- Longoedeem.
- Hypoglykemie werd gerapporteerd.
- Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij overdosering van methadon.

Behandeling

- Maagspoeling (alleen als de methadon oraal werd ingenomen).
- Kunstmatige ademhaling.
- Toediening van een antagonist van de effecten van methadon.

  Eerste keuze antagonist: naloxone via intraveneuze weg (0,4 tot 0,8 mg, vervolgens de patiënt onder monitoring plaatsen).

Opmerkingen:

1. Narcotica-antagonisten hebben een veel kortere werkingsduur dan opiaten. Daarom moet de patiënt worden bewaakt om te voorkomen dat hij niet opnieuw in een comateuze toestand glijdt en moet frequent naloxone onder monitoring worden toegediend.
2. Bij drugsverslaafden moeten opiaatantagonisten heel voorzichtig worden gebruikt. Ze bespoedigen immers de ontwenningssymptomen die voor de patiënt gevaarlijker kunnen worden dan de ademhalingsdepressie zelf.

- Ook vasopressoren, respiratoire analeptica kunnen worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde analgeticum – geneesmiddelen gebruikt in geval van opioïdenverslaving.
ATC-code: N07BC02

Methadonchloorhydraat is een synthetische morfineachtige stof die qua chemische structuur op het eerste gezicht niet lijkt op morfine. Toch is de positie van de functionele groepen in de ruimte erg gelijkend. Het betreft een zuivere agonist.
Alleen het levogyre derivaat is farmacologisch actief.

Methadon werkt net als de morfineachtige stoffen als agonist van de stereospecifieke en verzadigbare bindingssites (of receptoren) in het centraal zenuwstelsel (CZS) en vooral in het limbisch systeem. Deze sites werden geklasseerd als 'μ'-receptoren.

Pijnstillende werking
Methadon werkt pijnverzachtend of pijnstillend zonder de andere gewaarwordingen zoals de tastzin, het gezichtsvermogen, het gehoor, de smaak aan te tasten of bewustzijnsverlies te veroorzaken.
Dit effect wordt deels verklaard door een verandering van de centrale afgifte van neurotransmitters.
Methadon is een pijnstiller van dezelfde orde als morfine. Zijn werking is echter van kortere duur.

Psychodysleptische werking
Methadon is psychotroop: zijn pijnstillende effect is het resultaat van een verandering in de pijngewaarwording. De gebruiker voelt de pijn, maar ervaart die niet als dusdanig. Methadon stimuleert de verbeelding, bevordert de onirische werking en kan psychomotorische agitatie met hallucinaties veroorzaken.

Verdovende werking
Deze werking uit zich enkel bij hogere dosissen dan deze met een pijnstillend effect.

Werking op de ademhaling
Methadon deprimeert de ademhaling door de gevoeligheid van het bulbair ademhalingscentrum voor CO_2 te verminderen.
Bij acute intoxicatie kan methadon hierdoor de dood veroorzaken.
Methadon remt de hoestcentra af.

Werking op het braakcentrum
Methadon heeft een stimulerende werking op de chemisch gevoelige zone van het braakcentrum (chemoreceptive trigger zone), ter hoogte van de area postrema (bodem van het 4de ventrikel). Deze werking wordt tegengegaan door: metoclopramide en sulpiride.
In een hogere dosis deprimeert methadon het braakcentrum: in het begin van de behandeling en bij een ambulante kuur, krijgt de mens last van misselijkheid die na zekere tijd verdwijnt als de depressiedrempel van het braakcentrum bereikt is.

Werking op de iris
Methadon veroorzaakt miosis. Dit effect is van centrale oorsprong en ontwikkelt zich vanaf de kern van Edinger - Westphall langs parasympathische weg. De miosis kan gedeeltelijk worden afgeremd door atropine en vagolytica. Deze werking verdwijnt niet tijdens de behandeling.

Werking op de hypofyse
Methadon veroorzaakt een tijdelijke en omkeerbare daling van de diurese als gevolg van de stimulering van de afgifte van post-hypofysair antidiuretisch hormoon.
Een ander bewijs van de interferentie tussen hypothalamus en hypofyse is de verandering van de afgifte van ACTH (stimulering en vervolgens afremming).

Werking op de gladde spieren
Methadon heeft een **afremmende werking** op de **darmperistaltiek**.
Het heeft dus een constiperend effect.
Deze molecule veroorzaakt veranderingen in de motoriek met gastroduodenale hypermotiliteit en verhoging van de intraluminale druk (hypertonie).
De druk in de galblaas en de afvoerkanalen van de lever wordt verhoogd als gevolg van een spasme van de sfincter van Oddi.
Ter hoogte van de urineafvoerkanalen veroorzaakt methadon hypertonie (spasme van de blaassfincter).
Ten slotte kan methadon een bronchospasme veroorzaken door de afgifte van histamine.

Werking op het cardiovasculair systeem
In supratherapeutische dosissen kan methadon een depressie van de vasomotorische centra veroorzaken die zich uit door een bloeddrukval en een negatief inotroop effect.

Diverse werkingen
Methadon kan de transpiratie, de jeuk en de pilo-erectie verhogen.
Het heeft een negatieve invloed op de seksuele functies: vermindering van het ejaculatievolume, daling van de serumtestosteronspiegel (43% lager dan normaal).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Methadon wordt snel geresorbeerd langs intramusculaire weg.
Bij intramusculaire toediening, wordt de plasmapiek bereikt na 60 tot 120 minuten.

Distributie
De werkingsduur van een eenmalige dosis bedraagt 3 à 4 uur en is enkel het resultaat van de herverdeling van het geneesmiddel. Na herhaalde toedieningen wordt deze herverdeling minder efficiënt onder de invloed van de leverklaring en de adsorptie aan de plasmaproteïnen. Omdat de werkingsduur daardoor wordt verlengd, moet de dosering worden aangepast.
De binding van methadon aan plasmaproteïnen varieert tussen 60 en 90 %. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 15 tot 60 uur.

Biotransformatie
Methadon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door N-demethylering en cyclisering in de lever, middels iso-enzymen van het cytochroom P450 (vooral CYP3A4).
De metabolieten zijn farmacologisch inactief en dragen niet bij tot de intensiteit of de werkingsduur van methadon. Het effect treedt op na 15 minuten langs subcutane weg en na 45 minuten per os.

Eliminatie
De metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine, en in mindere mate via de gal. Bovendien wordt een deel van de methadon ongewijzigd uitgescheiden. De urine-uitscheiding hangt af van het pH van de urine: hoe zuurder de urine, hoe groter de uitscheiding.
Buiten de lange eliminatiehalfwaardetijd en de opstapeling bij herhaalde dosissen, kan een grote interindividuele variatie in de bereikte plasmaconcentraties worden waargenomen. Hierdoor kan de dosering moeten worden aangepast.
Er werd een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 18 uur gerapporteerd na een eenmalige toediening. De eliminatiehalfwaardetijd neemt toe met de herhaling van de dosissen. Opstapeling is mogelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend ampul
5 jaar.

Na opening van de ampul
Dit geneesmiddel bevat geen antimicrobiële bewaarmiddel en moet direct na het openen van de ampul worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur.

MEPHENON moet worden bewaard in een kast die is voorbehouden voor verdovende middelen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen van 1 ml. Doos van 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De ampullen zijn alleen voor éénmalig gebruik. Gooi de ampul en de overblijvende inhoud na gebruik weg.
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

Laboratoires STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE117327

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/01/1962

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2023
Goedkeuringsdatum van de tekst: 03/2024