

Interacties: Methadon + Voriconazol

M8572

Conclusie

WG 2-6-2025: Ja/Ja, obv kinetische data uit studie Liu. De casus roepen veel twijfel en discussie op, komen in Tabel Overig. Overige 3A4-remmers niet koppelen, de casus met itraconazol is niet onderbouwend.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing werkgroep IA	Ja	Ja	02-06-2025

Literatuur

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Liu P ea. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:110-8.	Methadon + voriconazol	↑ R-methadon (actief) AUC 47% en Cmax 31%. ↑ S-Methadon (geen opioïde werking) AUC 103% en Cmax 65%. Regime: voriconazol op dag 3 400 mg 2dd, daarna op dag 4-7 200 mg 2dd. Methadon 30-100 mg 1dd op dag 1-7;16 patiënten. Seven additional patients randomised to receive placebo had no change in their methadone pharmacokinetics Bijwerkingen: a total of 10 patients had QT prolongation during the study, but the incidence did not appear to be higher in patients given voriconazole than in those given placebo, although the numbers were small for this comparison Auteurs: "Methadone patients receiving voriconazole showed no signs or symptoms of significant opioid withdrawal or overdose. Coadministration of 200 mg voriconazole BID with methadone was generally safe and well tolerated. Nevertheless, caution should be exercised when voriconazole is coadministered with methadone due to the increase in (R)-methadone exposure, which in turn may require a dose reduction of methadone"	3A
SPC Vfend	Methadon + voriconazol	getallen als Liu 2006. R-methadon (actief) Cmax ↑ 31% R-methadon (actief) AUC_τ ↑ 47% S-methadon Cmax ↑ 65% S-methadon AUC_τ ↑ 103%	2A

Overig	Stof	Effect
SPC methadon Sandoz	Methadon + CYP3A4 remmers	Methadon is substraat voor CYP3A4. Bij inhibitie kan CYP3A4 zal de klaring van methadon afnemen. Ze kunnen aanleiding geven tot een verhoging van de spiegels van methadon. GIC: geen informatie over voriconazol, niet genoemd.
SPC Vfend	Methadon + voriconazol	Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die geassocieerd worden met het gebruik van methadon, waaronder verlenging van het QTc-interval, is aanbevolen. Verlaging van de dosis methadon kan nodig zijn.
Reinhold JA ea. BMJ Case Rep 2009;2009:bcr07.200 9.2119. doi:	Methadon + voriconazol	Casus: TdP en QT interval >600ms, 2 weken na start voriconazol 200 mg/dag bij man (57) op methadon. Methadon was opgebouwd van 30 mg/dag naar 125 mg/dag, en nu 1 maand stabiel. Na tijdelijk staken voriconazol en verlagen dosering methadon verdwenen de klachten.

TdP= Torsade de pointes		Verschillende co-morbiditeiten: oa HIV, cocaïne gebruik, hepatitis C, orbitale aspergillose. Co-medicatie: abacavir, nevirapine, tenofovir. Auteurs: 3 prior reports of voriconazole causing QT interval prolongation on ECG and TdP when administered as monotherapy. Also, research has identified several characteristics common to the population of patients treated with methadone that may serve as risk factors for developing TdP. For example, patients requiring methadone maintenance for heroin withdrawal are typically former intravenous drug abusers who tend to be coinfectd with hepatitis and/or HIV, both of which have been identified as risk factors for TdP. These patients also are more likely to abuse cocaine, another independent risk factor for the development of TdP. GIC: dechallenge bestaat uit zowel staken remmer als dosisverlaging methadon.
Prosser JM ea. Int J Emerg Med 2008;1:217-20.	Methadon + voriconazol	Casus: TdP en verlengd QT-interval (690 ms) bij man (57) met HIV, sinds 6 maanden op voriconazol 200 mg 2dd. Methadon opgebouwd naar 125 mg/dag. 2 dagen voor opname was HIV-therapie gestart. Na tijdelijk staken van voriconazol en continueren van methadon verdwenen de klachten. Patiënt kreeg een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD). Verschillende co-morbiditeiten: HIV, rechteronderbeenamputatie, retro-orbitale aspergillose, geschiedenis van iv druggebruik. Overige co-medicatie: abacavir, nevirapine, tenofovir.
Scholler J ea. Int J Clin Pharm 2011;33:905-8.	Methadon + voriconazol	Casus: ventriculaire bigeminy bij vrouw (26) met acute lymfatische leukemie, op voriconazol 2x 450 mg eerste dag, daarna 300 mg 2dd, methadon 30 mg/dag, en esomeprazol 20 mg/dag. Na stoppen esomeprazol en verlagen methadon naar 20 mg verdwenen de klachten. Plasmaspiegels van voriconazol en methadon waren hoog, respectievelijk 12.4 mg/l (therapeutisch: 1-4 mg/l) en 1.6 mg/l (therapeutisch: 0.2-0.4 mg/l). Verschillende co-morbiditeiten: ALL, voorgeschiedenis van drugsmisbruik. Co-medicatie: levofloxacin, amikacin, imipenem, vancomycine. Auteurs: speculeren over mogelijke triple drug interaction door esomeprazol (remt 2C19 in vitro, voriconazol is substraat voor o.a. 2C19).
Noorzurani MH ea. Drug Alcohol Rev 2009;28:688-90.	Methadon + itraconazol	Casus: TdP en verlengd QT-interval (520 ms) bij vrouw (44) stabiel op methadon substitutietherapie (120 mg/dag), 1 dag na 2 doses itraconazol (200 mg) voor vaginale schimmelinfectie. Presentatie: patiënte meldde zich bij SEH met pijn op de borst en een syncope na het innemen van twee doses itraconazol. Na stopzetten methadon, start buprenorfine en behandeling met kalium- en magnesiumsupplementen ECG weer normaal. Co-morbiditeiten: voormalig heroïnegebruik, geen bekende cardiale, respiratoire, hepatische of neurologische aandoeningen. Co-medicatie: geen. Outcome: Patiënte werd op de derde dag ontslagen. Bij follow-up na 3 maanden geen verdere cardiale symptomen gemeld en was ECG normaal.