

METADONA CLORHIDRATO LIF

Metadona Clorhidrato 5 mg

Metadona Clorhidrato 10 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Estupefaciente Lista I

Venta Bajo Receta Oficial Archivada



Lif LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO SE

Fórmula Cualicuantitativa

Metadona Clorhidrato LIF 5 mg

Metadona Clorhidrato 5 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica 1.87 mg, Celulosa Microcristalina PH200 115.63 mg, Estearato de Magnesio 2.5 mg

Metadona Clorhidrato LIF 10 mg

Metadona Clorhidrato 10 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica 1.87 mg, Celulosa Microcristalina PH200 110.63 mg, Estearato de Magnesio 2.5 mg

Acción Terapéutica

Analgésico Opiode

Código ATC N02AC52

Indicaciones

- Para el tratamiento del dolor moderado a severo que no responde a analgésicos No-Opioides.
- Para el tratamiento de detoxificación en la adicción a narcóticos.
- Para mantenimiento temporario en casos de adicción a narcóticos.

Características Farmacológicas

Acción Farmacológica:

Propiedades farmacodinámicas

Metadona es un agonista opiáceo puro de origen sintético con una potencia ligeramente superior a la de la morfina y mayor duración de acción, aunque con menor efecto euforizante. Presenta afinidad y marcada actividad en los receptores μ . La administración de metadona produce una acción analgésica central, depresión respiratoria, modificación de la secreción hipofisaria, hipotermia, náuseas y vómitos, miosis, sequedad de boca, depresión del reflejo tusígeno, y a veces, hipertonia muscular. En el tracto gastrointestinal y en las vías urinarias produce un aumento del tono miogéno (retroso del vaciamiento gástrico, estreñimiento, hipertonia del esfínter de Oddi, retención urinaria). Tiene también efectos cardiovasculares (bradicardia, hipotensión, vasodilatación cerebral), en general poco marcados, y puede producir sedación o euforia y, a dosis altas, sueño y coma. Tras el uso continuado se desarrolla tolerancia, aunque la velocidad con que se desarrolla no es homogénea, variando según el efecto considerado y es más lenta que con la morfina. El síndrome de abstinencia producido por metadona es similar al inducido por la morfina, aunque su curso es más prolongado.

Farmacocinética:

•**Absorción:**

La metadona se absorbe bien en el tubo digestivo, y se puede identificar en la plasma durante los 30 minutos que siguen a la ingestión oral; alcanza concentraciones máximas en cerca de 4 horas. Después de administrar dosis terapéuticas, cerca de 90% de la metadona se encuentra fija en proteínas plasmáticas. Se producen concentraciones máximas en el cerebro en plazo de una a dos horas después de la administración subcutánea o intramuscular, lo que se correlaciona bien con la intensidad de la duración de la analgesia. La metadona se absorbe también por la mucosa bucal.

•**Distribución:**

La metadona es una droga lipofílica, donde el volumen de distribución en el estado estacionario oscila entre 1,0 a 8,0 L/kg. Una vez absorbida en el plasma, la metadona se une preferentemente a la a 1-glicoproteína ácida (85% a 90%).

•**Metabolismo:**

La metadona experimenta biotransformación extensa en el hígado. Se metaboliza principalmente por N-desmetilación a un metabolito inactivo, 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidona (EDDP). Las enzimas del citocromo P450, son responsables de la conversión de la metadona a EDDP y otros metabolitos inactivos que se excretan principalmente en la orina.

•**Excreción:**

Dado que la metadona es lipófilo, se sabe que se acumula en el hígado y otros tejidos. La liberación lenta desde el hígado y otros tejidos puede prolongar la duración de la acción de la metadona a pesar de las concentraciones plasmáticas bajas.

Sus metabolitos principales, resultantes de la N-desmetilación y la formación de compuestos cíclicos, como pirrolidina y pirrolina, se excretan por la orina y la bilis junto con pequeñas cantidades del fármaco intacto. La cantidad de metadona que se elimina con la orina se incrementa cuando se acidifica esta última.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

•**Embarazo:**

La eliminación de la metadona cambia de manera significativa en el embarazo. El clearance total de la metadona se ve aumentado en pacientes embarazadas en comparación con el mismo en pacientes postparto o no embarazadas dependientes de opiáceos. La vida media terminal de la metadona disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución de la vida media y el aumento del clearance puede inducir en algunos casos un síndrome de abstinencia durante el embarazo como resultado de la disminución de la concentración plasmática. Puede ser necesario un incremento en la dosis o una disminución del intervalo de dosificación.

•**Insuficiencia renal**

La farmacocinética de metadona no se ha evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia renal. La metadona y sus metabolitos son excretados de manera variable, a saber, la metadona es un compuesto básico (posee un pKa de 9,2), de esta manera, una modificación del tracto urinario puede generar una variación en las concentraciones plasmáticas.

La acidificación de la orina ha sido demostrado que aumenta la eliminación de la metadona. No se han establecido como beneficioso para el aumento de la eliminación de la metadona o de sus metabolitos la utilización de diuresis forzada, diálisis peritoneal, hemodiálisis o la administración de carbón activado.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

•**Esterilidad:**

El uso crónico de opiodes puede reducir la fertilidad en mujeres y hombres con potencial reproductivo. Aún no se ha establecido si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

La función reproductiva en varones puede disminuir con el tratamiento con metadona. Se han reportado casos de pacientes tratados con metadona con reducciones en volumen de eyaculación y la secreción de vesículas seminales y próstata. Además, se observó reducción de las concentraciones séricas de testosterona y la motilidad de los espermatozoides, y las anomalías en la morfología de los espermatozoides.

•**Pediatría:**

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos menores de 18 años no han sido establecidas.

•**Insuficiencia hepática**

La farmacocinética de metadona no se ha evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona es metabolizada por vías hepáticas; por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar en riesgo de mayor exposición sistémica a metadona después de múltiples dosis. Comenzar con dosis más bajas y ajustar lentamente mientras se realiza un monitoreo cuidadoso de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Posología

La metadona se diferencia de muchos otros agonistas opiodes en varios aspectos importantes. Sus propiedades farmacocinéticas, su alta variabilidad entre pacientes en la absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa, hacen necesario un enfoque cauteloso y muy individualizado para la prescripción. Se debe realizar una exhaustiva vigilancia durante el inicio del tratamiento, durante la conversión de un opiode a otro y durante la titulación de la dosis. La analgesia suele iniciarse 30 a 60 minutos después de la administración oral. La concentración analgésica eficaz mínima promedio en la sangre es de cerca de 30 ng/ml. Debe tenerse cuidado al incrementar la dosis, a causa de la vida prolongada del fármaco y su tendencia a acumularse durante un periodo de varios días con la administración repetida. Con la administración repetida se observan efectos acumulativos, de modo que se vuelve posible disminuir la dosificación o incrementar los intervalos entre una y otra dosis.

En cuanto a los efectos analgésicos totales, la metadona por vía oral tiene una eficacia aproximada de 50%, en comparación con las dosis administradas por vía intramuscular; sin embargo, la razón de potencia oral/parenteral es considerablemente menor cuando se considera el efecto analgésico máximo. Si bien la duración de acción de la metadona es típicamente de 4 a 8 horas, se debe considerar que la media-vida de eliminación es típicamente 8-59 horas, por este motivo los efectos depresores respiratorios de la metadona suelen ocurrir más tarde, y persisten aún pasado el efecto analgésico máximo. También, con la administración repetida, la metadona puede ser retenida en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la acción a pesar de las concentraciones plasmáticas bajas. Por estas razones, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario, y los efectos analgésicos completos, por lo general no se alcanzan hasta 3 a 5 días de administración inicial.

Posología para el tratamiento del Dolor:

En la selección de una dosis inicial de Metadona Clorhidrato LIF, se debería prestar atención a lo siguiente:

- La dosis diaria, potencia y las características del opiode que el paciente había estado tomando previamente, si los hubiere.
- El grado de tolerancia a opiodes (si lo hubiera).
- La edad, el estado general y el estado médico del paciente.
- Los medicamentos concomitantes, especialmente otros depresores del sistema nervioso central y respiratorio.
- El tipo, la gravedad y la duración prevista de dolor del paciente.
- El equilibrio aceptable entre el control del dolor y efectos secundarios adversos.

Dolor (moderado a severo) en pacientes que requieren analgésicos opiodes a diario durante todo el día:

- La selección de la dosis inicial debe tener en cuenta el tratamiento analgésico previo, el grado de tolerancia y experiencia con opiodes, el tipo y la gravedad del dolor, el estado y la condición médica general y los medicamentos concurrentes.
- La exposición a la metadona se acumula, lo que resulta en un aumento de la potencia. Por lo tanto, las tasas de conversión equianalgésicas entre la metadona y otros opiodes no son exactas cuando se aplican a individuos y varían según los requisitos de opiodes de referencia.
- Primer analgésico opiode: Dosificación inicial: 2,5 a 10 mg por vía oral cada 8 a 12 horas.
- Conversión de otros opiodes: Inicie la dosis oral total de metadona como un porcentaje del equivalente de morfina oral diaria total estimada anterior como se describe en la tabla a continuación; administrar por vía oral en dosis divididas cada 8 a 12 horas

| <i>Conversión de Morfina Oral a Metadona Oral para la administración crónica en pacientes con dolor crónico</i> | |
|---|---|
| <i>Dosis diaria total de Morfina Oral</i> | <i>Dosis oral diaria estimada de Metadona como porcentaje</i> |
| <i>< 100 mg</i> | <i>20 % al 30 %</i> |
| <i>100 mg a 300 mg</i> | <i>10 % al 20 %</i> |
| <i>300 mg a 600 mg</i> | <i>8 % al 12 %</i> |
| <i>600 mg a 1000 mg</i> | <i>5 % al 10 %</i> |
| <i>> 1000 mg</i> | <i>< 5 %</i> |

- Conversión de la metadona parenteral a metadona oral: Para convertir una dosis de metadona parenteral a metadona oral debe emplearse una relación 1:2 (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona por vía oral).
- Titulación de la dosis: Los ajustes de dosis se pueden hacer cada 1 a 2 días; pueden requerirse intervalos de dosificación más frecuentes para mantener una analgesia adecuada; el dolor irruptivo puede requerir el uso de medicación de rescate de liberación inmediata.

Dolor (severo), en pacientes que requieren un analgésico opiode diario a largo plazo durante todo el día

- Aunque existen tablas de equivalencia de opiodes para conversiones de dosis, existe una variabilidad sustancial entre pacientes en la potencia relativa de diferentes productos opiodes. Por lo tanto, se recomienda subestimar los requisitos orales de metadona durante las primeras 24 horas y proporcionar la medicación de rescate según sea necesario, en lugar de sobrestimar los requisitos que pueden provocar eventos adversos graves.
- La exposición a la metadona se acumula, lo que resulta en un aumento de la potencia. Por lo tanto, las tasas de conversión equianalgésicas entre la metadona y otros opiodes no son precisas cuando se aplican a individuos y varían según los requisitos de opiodes de referencia.
- Para discontinuar la terapia: no interrumpir abruptamente; reducir la dosis lentamente disminuyendo en un 15 a 50% cada 2 a 4 días; si se desarrollan síntomas de abstinencia, aumente la dosis al nivel anterior y disminuya más lentamente.

Posología en Insuficiencia Renal

Se recomienda una dosis inicial más baja de metadona con intervalos de dosificación más largos, junto con una titulación de dosis más lenta.

Posología en insuficiencia hepática.

Se recomiendan dosis iniciales más bajas y una titulación más lenta.

Posología en pacientes geriátricos.

Pacientes con 65 años o más: se recomienda un enfoque cauteloso para la selección de dosis, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosis.

Contraindicaciones

- Pacientes que posean hipersensibilidad al clorhidrato de metadona o a cualquier otro ingrediente en Metadona Clorhidrato LIF.
- Pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en entornos no controlados).
- Insuficiencia respiratoria.
- Enfisema.
- Asma bronquial.
- Cor pulmonale.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio.
- Hipercapnia.
- Pacientes que sufran o se sospeche de íleo paralítico.
- Hipertrofia prostática o estenosis uretral.
- Hipertensión craneal.

Advertencias

Depresión respiratoria, tolerancia cruzada incompleta y sobredosis iatrogénica. La depresión respiratoria es el principal riesgo asociado con la administración de clorhidrato de metadona. Efectos depresores respiratorios máxima de la metadona suele ocurrir pasada la dosis, persisten por más que los efectos analgésicos, en particular durante el periodo inicial de tratamiento. Estas características pueden contribuir a los casos de sobredosis iatrogénica, especialmente al inicio del tratamiento o ajuste de la dosis. Los pacientes tolerantes a otros opiodes pueden sufrir una tolerancia incompleta a metadona. La tolerancia cruzada incompleta es de particular interés para los pacientes tolerantes a otros agonistas μ -opiodes, que se están rotando al tratamiento con metadona. Se han reportado casos de muerte durante los periodos de rotación cuando se emplea tratamiento en altas dosis crónicas con otros agonistas opiodes.

Por lo tanto, es fundamental entender la farmacocinética de metadona, al rotar a los pacientes a los que se les administra otros opiáceos (ver Dosis y administración). Un alto grado de "tolerancia a los opiodes" no elimina la posibilidad de una sobredosis iatrogénica.

La depresión respiratoria es de particular preocupación en pacientes de edad avanzada o debilitados, así como en aquellos que sufren de condiciones acompañadas por hipoxia o hipercapnia, que incluso, las dosis terapéuticas moderada puede disminuir peligrosamente la ventilación pulmonar.

La metadona debe administrarse con extrema precaución en pacientes con afecciones acompañadas de hipoxia, hipercapnia o reserva respiratoria disminuida, tales como: Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale, obesidad severa, apnea del sueño, mixedema, cifoescoliosis, depresión del SNC, coma.

En estos pacientes, en las dosis terapéuticas habituales, pueden disminuir el impulso respiratorio y al mismo tiempo aumentar la resistencia de la vía aérea hasta el punto de la apnea. Analgésicos alternativos, no opiodes, deben ser considerados. La metadona debe usarse en la dosis más baja y eficaz posible, sólo bajo supervisión médica.

Efectos de la conducción cardíaca

Los estudios de laboratorio, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que la metadona inhibe los canales de potasio cardíacos y prolonga el intervalo QT. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmias graves (torsades de pointes) se han observado durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen ser más comúnmente asociado con, pero no limitado a, el tratamiento de dosis más alta (>200 mg/día). En la mayoría de los casos vistos en dosis de mantenimiento típicos, concomitante a medicamentos y/o condiciones clínicas como la hipocalcemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere que la metadona tiene el potencial para producir efectos adversos en la conducción cardíaca en algunos pacientes. La metadona debe administrarse con especial precaución a los pacientes que ya están en situación de riesgo para el desarrollo de la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, el uso de diuréticos concomitantes, hipopotasemia, hipomagnesemia).

Se recomienda monitorizar cuidadosamente al paciente con antecedentes de alteraciones de la conducción cardíaca que empleen metadona; aquellos que toman medicamentos que afectan a la conducción cardíaca, y en otros casos en los que la historia o el examen físico sugieren un aumento del riesgo de trastornos del ritmo. La prolongación del intervalo QT se ha observado también en pacientes sin antecedentes cardíacos antes de que hayan recibido altas dosis de metadona. Los pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QT, mientras se encuentren en tratamiento con metadona, deben ser evaluados para determinar la presencia de factores de riesgo modificables, como la medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que puedan causar alteraciones electrolíticas y las drogas que pueden actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. Como los efectos adversos cardíacos son frecuentes, debe evaluarse el riesgo/beneficio de la terapia del dolor cuando se emplea la metadona; en casos donde las arritmias o la prolongación del intervalo QT sea posible deberá considerarse una terapia alternativa para el dolor.

En el uso de la metadona deberá evaluarse el riesgo/beneficio de la terapia y se tendrá que realizar una historia clínica completa. Para los pacientes que se consideran en situación de riesgo, se debe realizar un cuidadoso monitoreo de la condición cardiovascular, incluyendo la prolongación del intervalo QT y arritmias.

Abuso

La metadona es un opiode μ -agonista con un riesgo de abuso similar a la de la morfina y es un estupefaciente de Lista I. Tanto la metadona, como la morfina y otros opiodes utilizados para la analgesia, tienen el potencial de ser abusados. La metadona puede ser utilizada para el abuso de manera similar a otros agonistas opiodes, legales o ilegales. El médico prescriptor deberá considerar la situación del paciente, en caso de sospecha de abuso o mal uso antes de prescribir Metadona Clorhidrato LIF.

Lesiones craneales y aumento de la presión intracranal

El efecto depresor respiratorio de la metadona, su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal puede ser exacerbado en la presencia de lesiones craneales, lesiones intracraniales o a causa de un aumento preexistente de la presión intracranal. Además, los opiodes producen efectos que pueden obstaculizar la evolución clínica en los pacientes que sufren lesiones en la cabeza. En estos pacientes, la metadona se debe utilizar con precaución y sólo si se considera esencial.

Trastornos abdominales agudos

La administración de opiodes puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico de los pacientes con enfermedades abdominales agudas.

Efecto Hipotensor

La administración de la metadona puede resultar en hipotensión severa en pacientes cuya capacidad para mantener la presión arterial normal se ve comprometida (por ejemplo, reducción severa del volumen).

Abuso y Dependencia

Metadona Clorhidrato LIF contiene metadona, un opiáceo μ -agonista con riesgo de abuso similar al de otros opiodes agonistas y es una sustancia controlada de la Lista I. La Metadona y otros opiáceos utilizados en la analgesia pueden ser abusados y están sujetos a la Ley Nº 17181.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opiodes para mantener un efecto definido, tales como la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción brusca de un fármaco o tras la administración de un antagonista. La dependencia física y/o la tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opiáceos.

Si la metadona se interrumpe abruptamente en un paciente con dependencia física, puede producirse un síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia o abstinencia de opiáceos se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas también pueden desarrollarse, incluyendo irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria, o la frecuencia cardíaca.

En general, cuando la metadona se administra de manera crónica no debe interrumpirse abruptamente.

Ansiedad: Metadona, utilizada por pacientes dependientes en dosis de mantenimiento estables, no es un ansiolítico y no es eficaz en el tratamiento de la ansiedad generalizada. Los pacientes en tratamiento continuado con metadona reaccionarán al stress con los mismos síntomas de ansiedad con que lo hacen otros individuos. No deben confundirse estos síntomas con síntomas de abstinencia a metadona, ni debe intentar tratarse la ansiedad aumentando la dosis de metadona.

Hipotensión: Se utilizará con precaución en pacientes hipotensos.

Pacientes Especiales: La metadona se debe administrar con precaución y la dosis inicial deberá ser reducida en determinados pacientes, como los ancianos, aquellos con deterioro grave de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral. Las precauciones habituales necesarias para el uso de opiodes deben ser observadas y la posibilidad de depresión respiratoria se debe considerar.

Dolor abdominal: La administración de Metadona u otros opiodes puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de los pacientes con abdomen agudo.

Determinaciones analíticas: Metadona puede alterar los valores plasmáticos de prolactina, tiroxina, globulina fijadora de tiroxina (TBG) y triyodotironina.

Uso en deportistas: Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Precauciones

Generales

Cuando se utiliza la Metadona Clorhidrato LIF para el tratamiento del dolor, debe administrarse a dosis fija y en los horarios pautados. La metadona puede tener un índice terapéutico estrecho en ciertas poblaciones de pacientes, especialmente cuando se combina con otras drogas, y debe ser reservado para los casos en que los beneficios de la analgesia opioide con metadona son mayores que los riesgos potenciales conocidos de alteraciones de la conducción cardíaca, depresión respiratoria, estados mentales alterados e hipotensión ortostática. La metadona se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada y debilitados; pacientes que se sabe que son sensibles a los depresores del sistema nervioso central, tales como los que tienen enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas, y en pacientes con enfermedades concomitantes o medicamentos concomitantes que pueden predisponer a la disritmia.

La selección de pacientes para el tratamiento con metadona debe regirse por los mismos principios que se aplican al uso de otros opioides. Los médicos deben individualizar el tratamiento en cada caso, teniendo en cuenta el alto grado de variabilidad en la respuesta y el metabolismo de la metadona.

Interacciones medicamentosas

La metadona sufre un importante primer paso hepático, donde el proceso más importante es la N-desmetilación por citocromo P450 isoformas, principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, y en menor medida por el CYP2C9 y CYP2D6. La administración conjunta de metadona con inductores de estas enzimas puede resultar en una biotransformación más rápida y potencialmente, una disminución de la concentración plasmática de la misma.

Por el contrario, la administración con inhibidores de CYP puede reducir el metabolismo y la potenciación de los efectos de la metadona.

Analgésicos opiáceos.

La administración de agonistas opiáceos puede producir una potenciación de la depresión respiratoria y del sistema nervioso central e hipotensión, particularmente en pacientes ancianos. Sin embargo, la administración de buprenorfina o pentazocina puede precipitar síntomas de abstinencia en un paciente adicto a metadona.

Antagonistas opiáceos.

Naloxona antagoniza la depresión respiratoria y del sistema nervioso central y el efecto analgésico de metadona. La administración de naltrexona a un paciente adicto a metadona, precipita rápidamente la aparición de síntomas de abstinencia prolongados.

Agentes anti-retrovirales

Abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, lopinavir y ritonavir en combinaciones. La coadministración de estos agentes antiretrovirales produce como resultado un aumento del aclaramiento o disminución de los niveles plasmáticos de la metadona. Pacientes tratados con metadona que comienzan el tratamiento con estos medicamentos antiretrovirales deben ser monitorizados para detectar evidencia de síndrome de abstinencia y la dosis de metadona debe ajustarse en consecuencia.

Didanosina y Estavadina

La evidencia experimental demuestra que la metadona redujo el AUC y los niveles máximos de didanosina y estavadina, con una disminución más significativa para la didanosina.

Zidovudina

Bajo la evidencia experimental demostró que la metadona aumentó el área bajo la curva de concentracióntiempo (AUC) de zidovudina, que podría resultar en efectos tóxicos.

Inductores del citocromo P450

Pacientes tratados con metadona que inician tratamiento con inductores del CYP3A4 deben controlarse, se evidencia un síndrome de abstinencia; la dosis de metadona debe ajustarse en consecuencia. Las siguientes interacciones con otros medicamentos fueron reportados tras la coadministración de metadona con inductores de las enzimas del citocromo P450:

•Rifampicina

En pacientes bien estabilizados con metadona la administración concomitante de rifampicina dio lugar a una marcada reducción de los niveles plasmáticos de metadona y una mayor frecuencia de los síntomas de abstinencia.

•Fenitoína:

En un estudio farmacocinético con los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona, la administración de Fenitoína (250 mg inicialmente durante 1 día, seguido de 300 mg QD durante 3 a 4 días) dió como resultado una reducción de aproximadamente 50% en la exposición de metadona y síndrome de abstinencia producido simultáneamente. Tras la interrupción de la Fenitoína, la incidencia de los síntomas de abstinencia disminuyó y la exposición a metadona aumentó a un nivel comparable al que antes de la administración de Fenitoína.

•Fenobarbital y Carbamazepina:

La administración de metadona junto con otros inductores del CYP3A4 puede provocar síntomas de abstinencia.

Inhibidores del citocromo P450:

Como el metabolismo de la metadona es mediado principalmente por el isozima CYP3A4, la coadministración de fármacos que inhiben la actividad de CYP3A4 puede provocar una disminución del aclaramiento de la metadona. La administración de estos fármacos aumentaría o prolongaría los efectos opiáceos. Por lo tanto, a los pacientes tratados con metadona coadministrar inhibidores potentes de CYP3A4, tales como agentes antifúngicos azoles (por ejemplo, ketoconazol) y antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina) deben vigilarse cuidadosamente y se debe realizar un ajuste de dosis si se justifica. Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, sertralina, fluvoxamina) pueden aumentar los niveles plasmáticos de metadona y provocar un aumento de los efectos opiáceos y/o toxicidad.

Voriconazol:

La administración de dosis repetidas de Voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 4 días) aumentó la Cmax y el AUC de la (R)metadona en un 31 % y 47%, respectivamente, en los sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento con metadona (30 a 100 mg QD). La Cmax y el AUC de (S)-metadona aumentó en un 65% y 103%, respectivamente. Aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona se han asociado con toxicidad incluyendo prolongación del intervalo QT. Se recomienda una monitorización frecuente de acontecimientos adversos y la toxicidad relacionada con la metadona durante la administración concomitante. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.

Otros:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Las dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones graves en pacientes en tratamiento simultáneo con inhibidores de la monoaminoxidasa o aquellos que han recibido este tipo de agentes dentro de los 14 días. Reacciones similares hasta el momento no se han reportado con metadona. Sin embargo, si es necesario el uso de la metadona en tales pacientes, una prueba de sensibilidad se debe realizar, donde se repiten dosis pequeñas incrementales de metadona se administran durante el curso de varias horas, mientras que la condición del paciente y de los signos vitales están bajo observación cuidadosa.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Debe tenerse extrema precaución cuando se administran fármacos que poseen el potencial de prolongar el intervalo QT con la metadona. Existen interacciones farmacodinámicas entre la metadona y antiarrítmicos de clase I y III, así como con neurópticos, antidepressivos tricíclicos, bloqueantes de los canales de calcio y antihistamínicos de primera generación (como la difenhidramina). Se debe tener cuidado en la prescripción de metadona de forma concomitante con fármacos capaces de inducir alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT. Estos medicamentos incluyen diuréticos, laxantes y, en casos raros, hormonas mineralocorticoides.

Interacciones con Alcohol y Drogas de Abuso

Interacciones con otros depresores del SNC

Pacientes que reciben otros analgésicos opiáceos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol) de forma concomitante con la metadona pueden experimentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma (ver PRECAUCIONES).

Interacciones con Alcohol y Drogas de Abuso

Puede esperarse que la metadona produzca efectos aditivos cuando se usa en combinación con alcohol, otros opiáceos o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Las muertes asociadas con el uso ilícito de la metadona con frecuencia han implicado el abuso de benzodiazepinas de manera concomitante.

Alcohol y medicamentos depresores del sistema nervioso central:

El alcohol potencia el efecto sedante de metadona, pudiendo producir hipotensión y depresión respiratoria graves. En pacientes que estén recibiendo otros analgésicos opiáceos, anestésicos generales, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, hipnóticos y otros fármacos sedantes del sistema nervioso central, metadona se utilizará con precaución, reduciendo la dosis si fuera necesario, ya que existe riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda o coma.

Efectos sobre el embarazo

Efectos teratogénicos Embarazo categoría C

No existen estudios controlados sobre el uso de metadona en las mujeres embarazadas que se puede utilizar para establecer la seguridad. Sin embargo, una revisión por expertos sobre los datos publicados en experiencias con el uso de metadona durante el embarazo, llegó a la conclusión de que es poco probable que suponga un riesgo teratogénico importante (cantidad del uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado y calidad de los datos evaluados como "limitada a justo"). Sin embargo, los datos son insuficientes para afirmar que no hay ningún riesgo.

Las mujeres embarazadas que participan en programas de mantenimiento con metadona se han reportado haber mejorado significativamente la atención prenatal que conduce a una reducción significativa de la incidencia obstétrica, fetal y la morbimortalidad neonatal en comparación con las mujeres que usan drogas ilícitas. Hay varios factores que complican la interpretación de las investigaciones de los hijos de las mujeres que toman metadona durante el embarazo. Estos incluyen el uso materno de drogas ilícitas, otros factores maternos como la nutrición, las infecciones, las circunstancias psicosociales, la información limitada con respecto a la dosis y la duración del uso de la metadona durante el embarazo. A su vez, los estudios reportados generalmente comparan el beneficio de metadona con el riesgo de la adición no tratada con las drogas ilícitas, la relevancia de estos resultados a los pacientes con dolor prescritas durante el embarazo es poco clara.

La metadona se ha detectado en el líquido amniótico y en el plasma del cordón umbilical a concentraciones proporcionales a la del plasma materno. A su vez se encontró metadona en la orina del recién nacido a concentraciones más bajas que las correspondientes a la orina materna.

Varios estudios han sugerido que los bebés nacidos de mujeres adictas a narcóticos tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo se ha encontrado que, se redujo el crecimiento fetal, reducción de peso al nacer, reducción de la longitud y/o circunferencia de la cabeza en comparación con niños nacidos normalmente. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Sin embargo, los niños nacidos de madres tratadas con metadona durante el embarazo se ha demostrado que presentan leves déficits, pero persistentes, en el rendimiento en las pruebas psicométricas y de comportamiento.

Efectos no teratogénicos

Bebés nacidos de madres que han estado tomando opiáceos regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los bebés es por lo general en los primeros días después del nacimiento. Los signos de abstinencia en el recién nacido incluyen: irritabilidad, llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de las deposiciones, estornudar, bostezar, vómitos y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los síntomas de abstinencia puede variar desde unos pocos días a semanas o incluso meses. No hay consenso sobre el manejo apropiado de la retirada infantil.

Farmacología Clínica de Embarazo

Las mujeres embarazadas parecen tener concentraciones plasmáticas significativamente más bajas de metadona, un aumento del clearance, vida media más corta de la metadona que después del parto. Se debe realizar un ajuste de la dosis utilizando dosis más altas o la administración de la dosis diaria en dosis divididas puede ser necesaria en mujeres embarazadas tratadas con metadona.

La metadona debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto

Como con todos los opiáceos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede causar cierto grado de depresión respiratoria en el recién nacido, especialmente si se utilizan dosis más altas. La metadona no es recomendable para la analgesia obstétrica debido a su larga duración de acción, aumenta la probabilidad de depresión respiratoria en el recién nacido. Narcóticos con propiedades agonistasantagonistas mixtos no deben ser utilizados para el control del dolor durante el parto en pacientes tratados crónicamente con metadona, ya que pueden precipitar la abstinencia aguda.

Lactancia

Estudios han demostrado que la metadona se secreta en la leche humana. Estos estudios arrojan conclusiones controvertidas ya que a dosis orales de 10 a 80 mg/ día, se han observado concentraciones de metadona 50 a 570 mcg/L en la leche. En la mayoría de las muestras tomadas las concentraciones en el leche fueron inferiores a las concentraciones en suero materno en el estado estacionario. Los niveles máximos de metadona en la leche se producen aproximadamente de 4 a 5 horas después de una dosis oral. Partiendo de la base que el consumo medio de leche de 150 ml/kg/día, un niño consumiría aproximadamente 17,4 mcg/kg/día, que es aproximadamente 2 a 3% de la dosis materna oral. La metadona se ha detectado en concentraciones muy bajas de plasma en algunos lactantes cuyas madres estaban tomando metadona. Las mujeres en el tratamiento de mantenimiento con metadona de dosis alta, que se encuentran en periodo de lactancia, se aconseja el destete de forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia neonatal.

En evidencia de la información obtenida en los diversos estudios, recomendamos que las madres que consumen Metadona Clorhidrato LIF no amamenten a los niños y que se empleen fórmulas especialmente preparadas para sustituir la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metadona puede causar somnolencia, mareo u otros síntomas que pueden alterar la capacidad de conducción, especialmente cuando se toma con alcohol o depresores del sistema nervioso central. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se realicen las actividades mencionadas anteriormente.

Reacciones Adversas

Administración inicial

La dosis inicial de metadona debe ajustarse cuidadosamente a la persona. Debe monitorearse rápidamente la respuesta para determinar la sensibilidad del paciente ya que es probable que produzca efectos adversos.

En general, metadona provoca reacciones adversas similares a las de la morfina. Las reacciones adversas más graves de metadona, como ocurre con otros opiáceos son la depresión respiratoria y, en menor medida, la hipotensión, habiendo ocurrido casos de parada respiratoria, shock y parada cardíaca. Las reacciones adversas más frecuentes son: mareo, sedación, náuseas, vómitos e hiperhidrosis. Estas reacciones parecen ser más intensas en pacientes ambulatorios y en aquellos que no presentan dolor crónico intenso. En dichos pacientes es recomendable el empleo de dosis más bajas. Algunas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente adopta la postura de decúbito.

Atendiendo a su clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se pueden agrupar en:

Exploraciones complementarias: raramente intervalo QT del electrocardiograma prolongado.

Trastornos cardíacos: parada cardíaca, bradicardia, palpitaciones y Torsade de Pointes.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, sedación, cefalea, síncope, presión intracraneal aumentada, particularmente cuando existen valores previos elevados.

Trastornos oculares: alteración visual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: depresión respiratoria, parada respiratoria.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, boca seca, estreñimiento.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria, tenesmo vesical, efecto antiurético.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria (raramente urticaria hemorrágica), erupción, prurito, hiperhidrosis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia.

Trastornos vasculares: hipertensión, shock, rubefacción.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema.

Trastornos hepatobiliares: cólico biliar.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disminución de la potencia sexual.

Trastornos psiquiátricos: estado de ánimo eufórico, disforia, insomnio, agitación, desorientación, libido disminuida.

Sobredosis

Tratamiento Inicial de la Sobredosis

Luego de la cuidadosa evaluación clínica, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (de 45 a 60 minutos luego del Carbón Activado) y hemodíalisis.

Se debe iniciar atención primaria que se centrará en facilitar una vía respiratoria por ventilación asistida. Si la sobredosis se produce en una persona que no muestre tolerancia a los opiáceos pueden utilizarse antagonistas opiáceos que permitan contrarrestar la depresión respiratoria. El médico debe recordar que la metadona es un depresor de acción prolongada (de 16 a 48 horas), mientras que los antagonistas opiáceos actúan durante períodos más cortos (de 1 a 3 horas). Por este motivo, el paciente debe ser monitoreado meticulosamente para identificar signos de depresión respiratoria ya que puede requerirse reiteradas dosis de antagonistas opiáceos.

Si el diagnóstico es correcto y la depresión respiratoria se debe únicamente a la sobredosis de metadona, el uso de otros estimulantes respiratorios no está indicado.

No se deben administrar antagonistas opiáceos en presencia de una depresión respiratoria (debe ser compensada antes de iniciar las maniobras de rescate) o en depresión cardiovascular. En un individuo físicamente dependiente de los opiáceos, la administración de la dosis habitual de un antagonista opiáceo puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de este síndrome dependerá del grado de dependencia física y la dosis del antagonista que se administra. Si los antagonistas deben ser utilizados para tratar la depresión respiratoria grave en el paciente que depende físicamente, el antagonista se debe administrar con extremo cuidado y empleando una dosis más baja de lo habitual.

La administración de Naloxona por vía intravenosa se puede utilizar para revertir los signos de intoxicación. Debido a la vida media relativamente corta de la naloxona en comparación con la metadona, las inyecciones repetidas pueden ser necesarias hasta que el estado del paciente sea satisfactorio. La naloxona también puede administrarse por infusión intravenosa continua. El oxígeno, líquidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de apoyo deben ser empleados según criterio médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (CABA) Tel (011) 4962666/2247 Hospital A. Posadas (CABA) (011) 46546648/46587777 Hospital de pediatría Dr. Garrahan (CABA) (011) 49431455 Hospital J. M. Cullen Santa Fe (0342) 4597371 Sanatorio de Niños Santa Fe (0341) 4480202 Hospital de Niños Dr. O. Alassia Santa Fe (0342) 4505900

Presentaciones

Envases por 10, 20, 30, 50, 100, 500 y 1000 Unidades. Todas las presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivamente.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15°- 30°C; proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante la duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO SE
French 4950 Pcia.de Santa FeCP:3000Tel./Fax:0342 4579233/31
Dirección Técnica: Farm. Mariza Cecilia Selis Matrícula Nacional N°: 12.024
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 57.473

Fecha de última revisión autorizada por ANMAT: 03/2020