

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptadone 100 mg solución oral

Eptadone 5 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eptadone 100 mg solución oral: cada envase contiene 100 mg de metadona (DCI) clorhidrato.

Eptadone 5 mg/ml solución oral: cada ml de solución contiene 5 mg de metadona (DCI) clorhidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 0.1% vol. (0.0002 ml por mg)

Sacarosa: 400 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido transparente con sabor a limón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos.

Tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos, dentro de un programa de mantenimiento con control médico y conjuntamente con otras medidas de tipo médico y psicosocial.

4.2. Posología y forma de administración

Eptadone se administra por vía oral. Eptadone se puede ingerir directamente, sin dilución con otro líquido.

Posología

Se recomiendan las dosis siguientes:

Adultos:

Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos, tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos.

La dosis se establecerá según el nivel de dependencia física del paciente.

Inicialmente, se administrará una dosis de 10-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse hasta los 40-60 mg/día en el transcurso de 1 a 2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento se sitúa en torno a los 60-100 mg/día, alcanzándose mediante incrementos sucesivos semanales de 10 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos.

La dosis se administrará en 1 sola toma diaria.

La suspensión del tratamiento se llevará a cabo de manera gradual, mediante disminución paulatina de la dosis en cantidades de 5 a 10 mg.

Población pediátrica:

Eptadone (metadona) no se debe utilizar en niños.

Ancianos:

Los ancianos y pacientes deteriorados pueden requerir dosis menores que las habituales.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, administración concurrente con IMAO o en las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO.
- Pacientes dependientes de drogas no opiáceas.
- No se recomienda el uso durante un ataque de asma.
- No se recomienda el uso durante el parto, la acción de larga duración aumenta el riesgo de depresión neonatal.
- La metadona no está indicada en niños.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eptadone se administra solo por vía oral, este medicamento no es inyectable.

No se recomienda tratamiento de mantenimiento con Eptadone en consumidores de heroína de corta trayectoria.

Trastorno por consumo de opioides (abuso y farmacodependencia). La Metadona es un opiáceo estupefaciente (Artículo 2º de la Ley 17/1967, de 8 de abril, de estupefaciente) incluido en la Lista I de la Convención Única de 1961, sobre Estupefacientes). Como ocurre con otros opioides, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de metadona.

El abuso o uso indebido intencionado con Eptadone puede provocar una sobredosis o la muerte.

El riesgo de presentar TCO es mayor en los pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos relacionados con el consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de bebidas alcohólicas), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Se debe hacer un seguimiento a los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión de los opioides concomitantes y los psicofármacos (p. ej., las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma proporcional a la dosis. En los pacientes que presentan ACS, se debe considerar reducir la dosis total de opioides.

Ansiedad. Eptadone, 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.

Se debe tener precaución extrema en los siguientes casos:

Lesiones craneales y presión intracraneal alta. Los efectos depresores de la respiración de la metadona y su capacidad para aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden aumentar considerablemente si hay

un aumento de la presión intracraneal; además los narcóticos producen efectos no deseados, que pueden ocultar los síntomas neurológicos en pacientes con lesiones craneales.

Asma y otras enfermedades respiratorias. En pacientes con ataques de asma aguda, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonale y en individuos con una reserva respiratoria sustancialmente reducida en presencia de depresión respiratoria preexistente, hipoxia o hipercapnia, incluso las dosis terapéuticas habituales de narcóticos podrían reducir la actividad respiratoria espontánea y aumentar la resistencia de las vías respiratorias hasta el punto de la apnea.

Trastornos abdominales agudos. El uso de metadona u otros narcóticos puede confundir el diagnóstico o la evolución clínica en pacientes con trastornos abdominales agudos.

Efecto hipotensor. La administración de metadona puede provocar hipotensión grave en pacientes hipovolémicos o con ingesta concomitante de medicamentos como la fenotiazina o ciertos anestésicos.

Uso ambulatorio. En pacientes ambulatorios la metadona puede provocar hipotensión ortostática.

Uso de antagonistas narcóticos. En pacientes con adicción física a narcóticos, la administración de la dosis habitual de un antagonista opiáceo puede desencadenar un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad del síndrome dependerá del grado de dependencia física y de la dosis de antagonista administrada. Si es posible, se evitará el uso de antagonistas opiáceos en estos pacientes. Cuando debe utilizarse para el tratamiento de una depresión respiratoria grave en un paciente con adicción física, el antagonista se debe administrar con extrema precaución y gradualmente con dosis por debajo de las habituales.

Pacientes con riesgos especiales. La metadona se debe administrar con precaución y la dosis inicial se debe reducir en los pacientes ancianos y debilitados y en los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral.

Se debe tener precaución en pacientes con disfunción hepática o disfunción renal.

Igual que otros opiáceos, la metadona puede provocar problemas de estreñimiento, lo que resulta especialmente peligroso en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se deben tomar medidas precoces para evitar el estreñimiento.

Insuficiencia suprarrenal. Los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible que requiera supervisión y tratamiento de reposición con glucocorticosteroides. Algunos de los síntomas de la insuficiencia suprarrenal son: náuseas, vómitos, pérdida del apetito, cansancio, debilidad, mareo o hipotensión arterial.

Riesgo en el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados. El uso concomitante de Eptadone y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los no son posibles opciones de tratamiento alternativo. Si se toma la decisión de prescribir Eptadone concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben estar bajo estrecho seguimiento para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Pacientes con riesgos graves. Los intentos de suicidio con los opiáceos, especialmente combinados con antidepresivos tricíclicos, alcohol y otras sustancias que afectan el sistema nervioso central, forman parte de las características clínicas de la dependencia.

En general Eptadone debe ser administrado con precaución y en dosis más bajas en pacientes que concomitantemente utilizan otros analgésicos narcóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos y otros depresores del SNC (incluyendo alcohol). (ver 4.5 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Arritmia cardiaca. Debido a que se han asociado dosis altas de metadona con la aparición de torsade de pointes (prolongación del intervalo QT), los pacientes con factores de riesgo de torsade de pointes se deben tratar con precaución. Los factores de riesgo son:

- Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Prolongación QT congénita o adquirida.
- Cardiomiopatía, especialmente en presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca.
- Bradicardia sinusal.
- Trastornos sintomáticos del ritmo.
- Medicación concurrente que prolongue el intervalo QT (especialmente ciertos antiarrítmicos, neurolépticos, antibióticos, antidepresivos y antihistamínicos).

En pacientes en los que los beneficios potenciales de un tratamiento con metadona superan el riesgo de aparición de taquicardia, se debe realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento y dos semanas después del tratamiento, con el objetivo de verificar y cuantificar el efecto del hidrocloreto de metadona sobre el intervalo QT. También se recomienda un electrocardiograma antes de aumentar la dosis asumida.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene Metadona y puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Disminución de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina. El consumo a largo plazo de analgésicos opioides puede asociarse con una disminución de los niveles de las hormonas sexuales y un aumento de la prolactina. Los síntomas son, entre otros, una disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Hipoglucemia. Se ha observado hipoglucemia en el contexto de sobredosis de metadona o aumento escalonado de la dosis. Se recomienda una supervisión regular del azúcar en sangre durante el aumento escalonado de la dosis (ver apartado 4.8 y apartado 4.9).

Advertencias sobre excipientes:

Etanol. Este medicamento contiene 0,1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0.0002 ml por mg.

Sacarosa. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 40 g de sacarosa por 100 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de la diabetes mellitas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores de glucoproteína-P: la metadona es un sustrato de la glucoproteína-P, por lo tanto todos los fármacos que lo inhiban (quinidina, verapamilo) pueden aumentar la concentración sérica de metadona.

Inductores de la isoenzima CYP3A4: los inductores de esta isoenzima (barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nevirapina, rifampicina) pueden inducir el metabolismo hepático, que podría ser más significativo si el inductor se añade después de iniciar el tratamiento con metadona. Se han notificado casos de síndrome de abstinencia después de estas interacciones, por lo tanto fue necesario aumentar la dosis de metadona. Al suspender el tratamiento con fármacos inductores de CYP3A4, se debe reducir la dosis de metadona.

Inhibidores de la isoenzima CYP3A4: se ha propuesto la interacción entre la metadona y los cannabinoides (marihuana, hachís) debido a una vía CYP3A4 común. La interacción puede provocar un metabolismo alterado o impredecible. Se ha predicho la interacción entre claritromicina y metadona, así como la interacción entre eritromicina y metadona, debido a la fuerte inhibición de CYP3A4 de la eritromicina y la claritromicina. La claritromicina y la eritromicina pueden aumentar el nivel sérico de metadona o aumentar los efectos de la metadona. No se han realizado estudios formales de la interacción entre delavirdina y metadona. Debido a la inhibición de CYP3A4 de la delavirdina, se ha predicho que puede aumentar el nivel sérico de metadona o aumentar los efectos de la metadona. Se ha demostrado que el fluconazol modifica la cinética de la metadona en pacientes en tratamiento con metadona. Después de 14 días de fluconazol 200

mg/día, el AUC y las concentraciones medias mínima y máxima de la metadona sérica aumentaron un 35%, 27% y 48% respectivamente, mientras que el aclaramiento oral se redujo un 24%. Aunque estuvieron expuestos a concentraciones elevadas de metadona, los pacientes no mostraron signos de sobredosis de metadona ni cambios. No se comprende totalmente el motivo exacto de esta interacción, pero una probable explicación es que el fluconazol inhibe el metabolismo de la metadona debido a su capacidad para inhibir varias enzimas CYP, como la enzima CYP3A4. Se ha predicho la interacción del ketonazol y la metadona debido a la inhibición de la enzima CYP3A4, que puede aumentar el nivel sérico de metadona o aumentar los efectos de la metadona. Debido al metabolismo extenso por el sistema del citocromo hepático P4503A4, potencialmente el itraconazol interactúa con las drogas metabolizadas por esta vía. El itraconazol puede disminuir la eliminación de las drogas metabolizadas por CYP3A4 y provocar concentraciones plasmáticas elevadas, que pueden prolongar o aumentar tanto los efectos terapéuticos como los adversos de estos fármacos. Parece que la fluoxetina no alteró los niveles plasmáticos de metadona y por lo tanto no parecen necesarias precauciones especiales si se añade fluoxetina a la metadona. La paroxetina es un inhibidor potente de CYP2D6; a una dosis de 20 mg/día, aumentó significativamente las concentraciones de R-metadona en un grupo de ocho metabolizadores extensos de CYP2D6 a un valor promedio del 32%.

Se ha demostrado que la fluvoxamina aumenta las concentraciones plasmáticas de ambos enantiómeros de metadona. El motivo parece ser que la fluvoxamina puede inhibir el metabolismo hepático de la metadona mediante la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, tal como confirmaron estudios *in vitro*. La información disponible indica que los efectos de iniciar o interrumpir la fluvoxamina se deben supervisar en pacientes en tratamiento con metadona, ajustando la dosis de metadona temporalmente. La sertralina puede inhibir el metabolismo de la metadona durante las primeras semanas de coadministración. La nefazodona es un potente inhibidor de la enzima CYP3A4 del hígado. No se han realizado estudios formales con la coadministración de metadona y nefazodona, pero se ha predicho una interacción debido a la inhibición de la enzima CYP3A4, que puede aumentar el nivel sérico de metadona o aumentar los efectos de la metadona. El zumo de pomelo tiene un efecto inhibidor conocido sobre la enzima CYP3A4 a nivel intestinal y de la glucoproteína-P. La administración de zumo se asocia a un aumento modesto de la biodisponibilidad de la metadona, pero no se puede descartar que existan efectos mucho más fuertes en algunos pacientes, y por lo tanto no se recomienda la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento con metadona.

Metamizol: metamizol puede inducir enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de metadona con metamizol puede disminuir los niveles en sangre de metadona con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y metadona de forma concomitante; la respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deberán controlarse según corresponda.

Didanosina y estavudina: la metadona reduce el AUC y la concentración máxima de didanosina y de estavudina, y reduce la biodisponibilidad de estos fármacos. Además, la metadona puede ralentizar la absorción y aumentar el metabolismo de primer paso de los fármacos mencionados.

Zidovudina: la metadona aumenta la concentración plasmática de zidovudina tanto en la administración por vía oral como por vía intravenosa, y también provoca un aumento del AUC de la zidovudina en la administración por vía oral, más que en la administración por vía intravenosa. Estos efectos se deben a la inhibición de la glucuronidación de la zidovudina y su bajo aclaramiento renal. Durante el tratamiento con metadona, hay que vigilar a los pacientes por una posible toxicidad de zidovudina, en cuyo caso podría ser necesario reducir la dosis de zidovudina. Los pacientes que toman ambos fármacos pueden desarrollar síntomas típicos del síndrome de abstinencia a opiáceos (cefalea, mialgia, fatiga e irritabilidad).

Inhibidores de la proteasa antiretroviral: los inhibidores de la proteasa antiretroviral pueden inhibir el metabolismo de la metadona, las reacciones más significativas se obtienen con ritonavir.

Abacavir: se administró una dosis única de abacavir (600 mg) a 19 pacientes que empezaban un tratamiento con metadona; empezaron con la metadona y 14 días después se les coadministró abacavir y metadona durante 14 días más. Los resultados mostraron, en los últimos 14 días, un aumento estadísticamente significativo (23%) del aclaramiento de la metadona, pero ningún cambio en el tiempo hasta la concentración máxima ni la semivida. Además, se observó una disminución significativa (34%) en la concentración máxima y un aumento (67%) en el tiempo hasta la concentración máxima de abacavir durante los primeros 14 días. La introducción del abacavir y el amprenavir en 5 pacientes dependientes en

tratamiento con metadona dio como resultado un descenso mediano hasta el 35% de la concentración original de metadona con efectos adversos compatibles con las reacciones de abstinencia en dos pacientes.

Efavirenz: el efavirenz induce el metabolismo de la metadona a través del citocromo P4503A4. Después de un tratamiento de 3 semanas con efavirenz, las concentraciones máximas medias de metadona y el AUC se habían reducido un 48% y 57% respectivamente. El efavirenz añadido a pacientes en tratamiento con metadona puede inducir un síndrome de abstinencia que normalmente empieza dos semanas después del tratamiento con efavirenz, pero que puede durar hasta 28 días. Por este motivo puede ser necesario ajustar la dosis de metadona.

Nevirapina: la nevirapina induce el metabolismo de la metadona mediante la familia de citocromos P450. La coadministración de nevirapina y metadona en 21 pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana disminuyó significativamente la AUC media ajustada a la dosis de metadona en un 41%. Los ajustes en la dosis de metadona están justificados cuando la metadona se coadministra con nevirapina.

Acidificantes de la orina: la metadona es una base débil. Los acidificantes de la orina (cloruro de amonio) pueden aumentar el aclaramiento renal de la metadona. En esta situación se debe aumentar la dosis de metadona.

Interacciones farmacodinámicas

Agonistas/antagonistas opiáceos: la naloxona y naltrexona antagonizan la acción de la metadona y provocan síndrome de abstinencia.

El butorfanol, nalbufina y pentazocina pueden bloquear parcialmente la analgesia y aumentar la depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC) debido a la metadona. Estos fármacos usados en combinación con la metadona pueden provocar y aumentar los efectos neurológicos, respiratorios e hipotensores. Los efectos aditivos o antagonistas dependen de la dosis de metadona y son más frecuentes cuando la dosis de metadona es baja o moderada. Estos fármacos pueden causar síndrome de abstinencia en pacientes en tratamiento crónico.

Depresores del SNC: los fármacos con una acción depresora sobre el SNC pueden provocar un aumento de la depresión respiratoria, por lo tanto puede resultar necesario disminuir la dosis de uno o ambos fármacos.

Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados: el uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Antidiarréicos: el uso concomitante de metadona y antidiarréicos (difenoxilato y loperamida) puede provocar estreñimiento grave y una mayor depresión del SNC. Los analgésicos opiáceos, combinados con fármacos antimuscarínicos pueden causar estreñimiento grave o íleo paralítico, especialmente con el uso crónico.

Octreotida: puede reducir el efecto analgésico de la metadona y la morfina, por lo tanto si se produce una reducción o pérdida del control del dolor se debe considerar la suspensión de la octreotida.

Alcohol: puede inducir depresión respiratoria grave e hipotensión.

Fármacos serotoninérgicos: El síndrome serotoninérgico puede producirse con la administración simultánea de metadona con petidina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y fármacos con serotonina como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos (ADT). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden ser cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Gabapentinoides: El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria y muerte.

Cannabidiol: La administración concomitante de cannabidiol puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de la metadona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen pruebas de la seguridad en el embarazo en humanos, o son inadecuadas.

Las mujeres adictas embarazadas requerirán cuidados especializados por parte del personal de obstetricia y pediatría con experiencia en este tipo de tratamientos. Se debe realizar una valoración de los beneficios y de los riesgos antes de la administración a mujeres embarazadas. Posibles efectos adversos sobre el feto o neonato son depresión respiratoria, bajo peso al nacer, síndrome de abstinencia neonatal y mayor índice de mortinatos.

Durante el parto existe el riesgo de estasis gástrica y neumonía por aspiración en la madre.

Lactancia

La metadona se excreta en la leche materna en bajos niveles. La decisión de recomendar la lactancia debería tener en cuenta la recomendación de un especialista sanitario y se debería analizar si la mujer está tomando una dosis estable de mantenimiento de metadona, así como cualquier consumo continuado de sustancias ilícitas. Si se está considerando dar el pecho, la dosis de metadona debería ser lo más baja posible. El médico prescriptor debe recomendar a las madres lactantes que vigilen al bebé para detectar sedación y dificultades respiratorias y que acudan al médico inmediatamente si esto ocurre. Aunque la cantidad de metadona excretada en la leche materna no es suficiente para eliminar completamente los síntomas de abstinencia en los bebés lactantes, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal. Si es necesario abandonar la lactancia, debería hacerse de forma gradual, ya que un destete brusco podría aumentar los síntomas de abstinencia en el lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas mientras toman metadona. La metadona puede provocar somnolencia y reducir el estado de alerta y la capacidad de conducir. El tiempo que debe transcurrir para poder retomar estas actividades con seguridad depende totalmente del paciente y debe ser el médico quien lo decida.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas y agrupadas según la frecuencia..

La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes	(>1/10),
Frecuentes	(>1/100, <1/10),
Poco frecuentes	(>1/1.000, <1/100),
Raras	(>1/10.000, <1/1.000),
Muy raras	(<1/10.000, incluyendo casos aislados),
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de	Frecuencia de las reacciones adversas
------------------	---------------------------------------

órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000, incluyendo casos aislados)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Hemorragia		
Trastornos endocrinos				La administración prolongada puede producir niveles elevados de prolactina.		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos						Farmacodependencia
Trastornos del sistema nervioso		Euforia, disforia, debilidad, cefalea, sedación, insomnio, agitación, desorientación, sensación de cabeza vacía, alteraciones visuales, mareos.				
Trastornos oculares		Miosis.				
Trastornos cardiacos		Bradicardia, palpitaciones.		Parada cardiaca. También puede		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000, incluyendo casos aislados)	Frecuencia no conocida
				aparecer torsade de pointes a dosis altas.		
Trastornos vasculares		Rubefacción.	Desvanecimientos, hipotensión ortostática y síncope.	Choque.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:		Depresión respiratoria.		Parada respiratoria.		Síndrome de apnea central del sueño
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía, anorexia.				
Trastornos hepatobiliares		Espasmos de las vías biliares.				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración excesiva, picor, urticaria, otras reacciones cutáneas, edema.		Urticaria hemorrágica.		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria y dificultad para orinar, efecto				

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000, incluyendo casos aislados)	Frecuencia no conocida
		antidiurético				
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		Reducción de la libido o impotencia sexual.				

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos: similares a los de la morfina. Una sobredosis grave se caracteriza por depresión respiratoria, somnolencia extrema que puede progresar a estupor o coma, pupilas contraídas al máximo, flaccidez de la musculatura esquelética, piel fría y húmeda, y a veces bradicardia e hipotensión. Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de metadona. En sobredosis severa, especialmente por vía intravenosa, puede presentarse apnea, insuficiencia circulatoria aguda, parada cardíaca o muerte. Se han notificado casos de hipoglucemia.

Tratamiento: el tratamiento es de soporte. Se debe mantener conscientes a los pacientes siempre que sea posible. Se debe asegurar una vía respiratoria permeable y respiración asistida o controlada. Puede ser necesaria la administración de antagonistas opiáceos, pero hay que recordar que la metadona es un depresor de acción prolongada (36-48 horas) mientras que los antagonistas actúan durante 1-3 horas, así que el tratamiento con éstos se debe repetir las veces que sea necesario. Sin embargo, no se debe administrar un antagonista si no existe una depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente significativa. Se debe administrar nalorfina (0,1 mg por kg) o levalorfano (0,02 mg por kg) por vía intravenosa lo antes posible y, si es necesario, se debe repetir cada 15 minutos. Se debe emplear oxígeno, líquidos intravenosos, vasopresores y otras medidas complementarias, según esté indicado. En una persona físicamente dependiente de los estupefacientes, la administración de una dosis habitual de un antagonista opiáceo le precipitará un síndrome de abstinencia agudo; si es posible, se debe evitar el uso de antagonistas en este tipo de personas, pero si se debe utilizar para tratar la depresión respiratoria grave, se debe administrar con mucho cuidado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en la dependencia de opiáceos.

Código ATC: N07BC02.

La metadona es un potente agonista opiáceo con actividad predominante en el receptor μ . La actividad analgésica del racemato se debe casi totalmente al l-isómero, que es un analgésico al menos 10 veces más potente que el d-isómero. Al d-isómero carece de actividad depresora respiratoria significativa pero tiene efectos antitusivos. La metadona también ejerce algunas acciones agonistas en los receptores opiáceos K y δ . Estas acciones provocan analgesia, depresión de la respiración, supresión de la tos, náuseas y vómitos (mediante un efecto sobre la zona reflexógena quimiorreceptora) y estreñimiento. Un efecto sobre el núcleo del nervio motor ocular y quizás sobre los receptores opiáceos en los músculos de la pupila causa constricción pupilar. Todos estos efectos son reversibles con la naloxona con valores pA_2 similares a su antagonismo de la morfina. Como muchas sustancias básicas, la metadona entra en los mastocitos y libera histamina mediante un mecanismo no inmunológico. Causa un síndrome de dependencia del tipo de la morfina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La metadona es una sustancia básica y lipofílica, que se absorbe rápidamente en el tubo digestivo con niveles plasmáticos máximos entre 1,5 y 3 h y una biodisponibilidad oral no inferior al 80%.

Distribución

Su farmacocinética se caracteriza por una fase de distribución rápida y extensa seguida de una fase de eliminación lenta. El fármaco está sujeto a una distribución tisular considerable, lo que da como resultado un alto volumen de distribución y está en gran parte unido a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 89%). El secuestro de metadona en los puntos de unión extravasculares, seguido de una liberación lenta en el plasma, contribuye a la prolongada duración de la semivida de la metadona en el plasma y en la orina.

Eliminación

Los estudios farmacocinéticos en individuos normales, pacientes postoperatorios y pacientes de mantenimiento de metadona indican que la metadona tiene una semivida de eliminación terminal variable (tanto dentro de los estudios como entre ellos), con valores medios que van desde 19 hasta 55 horas. Así, existe la posibilidad de acumulación cuando se administra metadona a intervalos cortos. La relativa impredecibilidad de la farmacocinética de la metadona dificulta el establecimiento de una pauta posológica y subraya la importancia de la dosificación individualizada. La biotransformación oxidativa de la metadona es la vía principal de la eliminación del fármaco, que se produce principalmente en el hígado. En las primeras 96 h después de la administración, se puede recuperar el 15%-60% en la orina. Los dos metabolitos principales de la orina carecen de actividad farmacológica. El pH de la orina es un determinante importante de la semivida de la eliminación.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No procede.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa

Glicerol (E422)

Benzoato sódico (E211)

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Aroma de limón (incluye Citropten, Citral y Etanol)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Eptadone 5 mg/ml solución oral: una vez abierto el frasco, la solución tiene un periodo de validez de 12 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Eptadone 5 mg/ml solución oral: conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Eptadone 100 mg

Frasco unidosis con 20 ml de solución, correspondiente a 100 mg de clorhidrato de metadona.

Frasco de vidrio ámbar transparente con cierre de seguridad en polietileno a prueba de niños.

Eptadone 5 mg/ml solución oral

Frasco de 1000 ml (5000 mg).

Frasco de PVC ámbar transparente con 1000 ml de solución, con tapón de rosca inviolable de polipropileno provisto de revestimiento de polietileno. La boca del frasco está obturada con una membrana sellada.

Vaso dosificador graduado 1-2-3-4-5-6 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67 Fraz. Granatieri, 50018 Scandicci (Firencia)

Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eptadone 100 mg solución oral: 69909

Eptadone 5 mg/ml solución oral: 69910

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio de 2008 / Junio de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).