

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MISYO 10 mg/ml concentrado para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado para solución oral contiene 10 mg de metadona, hidrocloreuro.

Excipiente con efecto conocido:

Cada mililitro de concentrado para solución oral contiene 300,00 mg de sorbitol líquido no cristalizable (E420) (equivalente a 210,00 mg de sorbitol) y 3,0 mg de benzoato sódico (E211).

Cada mililitro del concentrado para solución oral contiene 0,478 mg (0,021 mmol) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución oral.

Solución de color azul claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución para el mantenimiento de la dependencia de opioides junto con las medidas médicas, sociales y psicológicas adecuadas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se administra solo por vía oral. Este medicamento debe ser diluido por un profesional sanitario antes de su administración. Para consultar más información, ver sección 6.6.

Este medicamento se debe tomar siempre por vía oral, con o sin alimentos.

Este medicamento no debe inyectarse.

La posología del medicamento debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente. Las directrices locales pueden diferir de la posología que se describe más adelante y, por lo tanto, han de ser respetadas.

El tratamiento de sustitución con metadona debe ser recetado por un médico con experiencia en la terapia de pacientes con dependencia de opioides, preferiblemente en centro especializados en el tratamiento de dicha dependencia.

Solo el médico u otra persona designada por él podrán administrar la dosis. En ningún caso será el paciente quien calcule la dosis que debe recibir. La dosis se entrega al paciente para que la utilice de inmediato, siguiendo las instrucciones del médico.

La dosis se basa en la frecuencia de los síntomas de abstinencia y debe ser adaptada a cada paciente de acuerdo a su propia situación y a cómo se siente. En general, tras adaptar la dosis, el objetivo es suministrar la dosis de mantenimiento más baja posible.

Adultos

Por lo general, la dosis inicial será de 10 a 30 mg. En aquellos casos en los que la tolerancia a los opioides sea alta, la dosis inicial será de 25 a 40 mg. Hasta llegar a la terapia de mantenimiento se aconseja aumentar la dosis en incrementos máximos de 10 mg. La mayoría de pacientes en terapia de mantenimiento necesitarán de 60 a 120 mg por día para que la terapia resulte eficaz y segura. Algunas personas podrían necesitar una dosis más alta. La dosis se debe determinar en base a la evaluación clínica.

La metadona se administra normalmente, una vez al día. Si se administra con mayor frecuencia, podría existir riesgo de acumulación y sobredosis. La dosis máxima recomendada, que se usará muy raramente, es de 150 mg/día (excepto si las directrices nacionales recomiendan otras pautas). El motivo de este límite es el aumento en la incidencia de QT prolongado, *torsades de pointes* y casos de paro cardíaco con los intervalos posológicos más altos (ver sección 4.4).

Si el paciente ha sido tratado con una combinación de agonista y antagonista (p. ej. buprenorfina), se debe disminuir la dosis de manera gradual al iniciar la terapia con metadona. Si la terapia con metadona se interrumpe y se plantea su sustitución por un tratamiento a base de buprenorfina sublingual (especialmente en los casos de asociación con naloxona), la dosis de metadona debe reducirse a 30 mg/día inicialmente, para evitar los síntomas de abstinencia causados por la buprenorfina/naloxona.

Suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento se debe llevar a cabo siempre de manera muy gradual, efectuando disminuciones semanales de 5 a 10 mg a lo largo de varias semanas a meses. Durante este periodo de reducción gradual de la dosis, es necesario prestar atención a cualquier recurrencia de los síntomas de abstinencia que pueda obligar a volver a la dosis previa, y a cualquier recurrencia de conductas adictivas.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se aconseja reducir la dosis (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

En pacientes con trastornos renales o trastornos hepáticos de leves a moderados se aconseja reducir la dosis (ver más información en las secciones 4.4 y 4.3).

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre su uso en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto no se recomienda utilizar Misyo 10 mg/ml concentrado para solución oral en niños ni en adolescentes (ver sección 4.4).

Forma de administración

Misyo 10 mg/ml concentrado para solución oral solo puede tomarse por vía oral y bajo control médico. El paciente recibe la dosis necesaria del médico o de una persona que él haya indicado y debe tomarla inmediatamente. Solo el médico o la persona designada por él calculará la dosis necesaria.

La administración por parte del paciente fuera del hospital debe ser recetada por un médico.

El paciente no podrá recibir el tratamiento fuera del hospital si las pruebas y hallazgos llevadas a cabo por el médico ponen de manifiesto que el paciente consume sustancias que resultan peligrosas si se combinan con el tratamiento de sustitución, teniendo en cuenta cómo evoluciona la tolerancia, que aún no se ha alcanzado una dosis de mantenimiento estable, o que el paciente hace un uso indebido de algún tipo de sustancia.

Misyo 10 mg/ml concentrado para solución oral contiene sorbitol, que puede afectar a la biodisponibilidad de la metadona en algunas personas. En estos pacientes, cambiar Misyo 10 mg/ml concentrado para solución oral por otros medicamentos a base de metadona que no contienen sorbitol puede desencadenar cambios clínicamente relevantes en la concentración plasmática de metadona.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, al benzoato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso durante una crisis de asma aguda.
- Intoxicación etílica.
- Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o en las dos semanas siguientes a la interrupción de la administración de dichos medicamentos.
- Ausencia de dependencia de sustancias opioides.
- Pacientes con QT prolongado, como el síndrome de QT largo congénito.
- Al igual que con todos los analgésicos opioides, este medicamento no se administrará a pacientes con deficiencia hepática grave, dado que podría desencadenar una encefalopatía portal y sistémica en pacientes con alteraciones hepáticas graves.

No se aconseja el uso durante el parto. La larga duración de su acción aumenta el riesgo de dificultad respiratoria del neonato.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda reducir la dosis en pacientes de edad avanzada, pacientes con alteraciones renales o hepáticas crónicas graves, y en pacientes en condiciones generales deterioradas.

Trastorno por consumo de opioides (abuso y farmacodependencia)

La metadona es un analgésico opiáceo y es altamente adictiva por sí sola. Tiene una semivida prolongada y, por tanto, se acumula. Una dosis única alivia los síntomas, sin embargo, si se administra a diario, puede provocar una acumulación y posible muerte.

Como ocurre con otros opioides, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de metadona. La metadona puede causar somnolencia y reducir el estado de alerta, aunque con la administración frecuente puede producirse tolerancia de estos efectos.

El abuso o uso indebido intencionado con Misyó 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.

Interrupción

La interrupción brusca del tratamiento puede desencadenar síntomas de abstinencia similares a los de la morfina, pero menos intensos y más duraderos. Por lo tanto, la interrupción del tratamiento debe ser gradual.

Crisis respiratoria

Al igual que otros opioides, la metadona debe emplearse con cautela en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o *cor pulmonale* y en pacientes con una reserva respiratoria muy limitada, una disfunción previa de la función respiratoria, hipoxia o hipercapnia. Estos pacientes, incluso con dosis terapéuticas normales para narcóticos, puede padecer una reducción de la actividad respiratoria con un aumento simultáneo de la resistencia de las vías respiratorias que culminan en apnea. En pacientes predispuestos a dicho fenómeno atópico, se pueden intensificar el asma preexistente, las erupciones cutáneas y las variaciones en el hemograma (eosinofilia).

Los síntomas y signos de la sobredosis y los efectos secundarios de la metadona son principalmente los mismos que caracterizan a la morfina. Aún así, se dice que la metadona causa una crisis respiratoria mayor y un efecto sedativo inferior respecto a una dosis analgésica correspondiente de morfina. Las dosis tóxicas son muy variables. El consumo habitual produce tolerancia. El edema pulmonar es una consecuencia frecuente de la sobredosis, mientras que la propiedad de liberación de histamina según la dosis explica al menos algunos de los casos de urticaria y prurito que se asocian a la administración de metadona.

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.

Traumatismo craneoencefálico y aumento de la presión intracraneal

Los efectos de depresión respiratoria de la metadona y su capacidad de aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden aumentar notablemente ante un traumatismo craneal, otros traumatismos cerebrales o un aumento de la presión intracraneal ya existente. Además, los opioides producen efectos secundarios que enmascaren la evolución clínica de los pacientes con traumatismos craneoencefálicos. En dichos pacientes, la metadona se debe emplear con cautela y solo si se considera imprescindible. La metadona puede aumentar la presión intracraneal sobre todo cuando ya se encuentra elevada.

Riesgo asociado con el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados

El uso concomitante de Misyo 10 mg/ml concentrado para solución oral y otros sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados podría provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a tales riesgos, la prescripción simultánea con estos tranquilizantes deberá reservarse a pacientes en los que no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir Misyo 10 mg/ml concentrado para solución oral de forma concomitante con otros sedantes deberá utilizarse la mínima dosis efectiva, y la duración del tratamiento ser la más corta posible.

Los pacientes deberán ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente alertar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la aparición de dichos síntomas (ver sección 4.5).

Deficiencia hepática:

Se debe actuar con cautela en los casos de deficiencia hepática leve o moderada, dado que este tipo de pacientes puede correr el riesgo de que aumente la exposición sistémica a la metadona tras dosis múltiples. Se puede seguir administrando la dosis habitual de metadona a pacientes con hepatopatía crónica estable. En caso de deficiencia hepática tras infección por los virus de la hepatitis B o C o consumo prolongado de alcohol, la dosis de metadona debe ser supervisada con mucha cautela. Se debe prestar particular atención cuando se recetan dosis de más de 50 mg.

Deficiencia renal:

Se debe actuar con precaución si se utiliza metadona en pacientes con deficiencia renal. Deberá aumentarse el intervalo posológico hasta un mínimo de 32 horas si el filtrado glomerular (FG) es de 10 a 50 ml/min y hasta un mínimo de 36 horas si el FG es inferior a 10 ml/min.

Motilidad gastrointestinal

Los opioides, entre los cuales está la metadona, pueden causar un molesto estreñimiento, que es particularmente peligroso en pacientes con deficiencia hepática grave. En estos casos, se deben tomar medidas para evitar el estreñimiento desde el principio.

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).

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.

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.

Neonatos/niños

Debido a que el riesgo de crisis respiratorias es mayor en neonatos, el uso de metadona en niños y adolescentes menores de 18 años no es aconsejable, ya que no hay datos científicos respecto a la eficacia y toxicidad.

Otras advertencias

Los bebés nacidos de madres que toman metadona pueden padecer síntomas de abstinencia. La metadona debe ser empleada con cautela en pacientes con trastornos convulsivos, hipotiroidismo, insuficiencia corticosuprarrenal, hiperplasia prostática, hipotensión, choque, trastornos inflamatorios u obstructivos del intestino o miastenia grave.

La metadona se debe emplear con cuidado y en dosis reducida en pacientes que simultáneamente reciban otros analgésicos narcóticos, analgésicos generales, fenotiacinas, otros tranquilizantes, sedantes hipnóticos, antidepressivos tricíclicos y otros depresores del SNC (como el alcohol) (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se han señalado casos de intervalo de QT prolongado y de *torsades de pointes* durante el tratamiento con metadona, sobre todo en dosis altas (>100 mg/día). La metadona ha de ser administrada con cautela en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT, p. ej. en el caso de una

- antecedentes de anomalías de la conducción cardíaca,
- cardiopatía isquémica o avanzada,
- hepatopatía,
- antecedentes familiares de muerte súbita,
- anormalidades electrolíticas, p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia,
- tratamiento simultáneo con sustancias que pueden desencadenar un QT prolongado,
- tratamiento simultáneo con sustancias que pueden causar anomalías electrolíticas,
- tratamiento simultáneo con inhibidores del sistema del citocromo P450 (CYP3A4) (ver sección 4.5).

En pacientes tratados simultáneamente con una combinación de agonista y antagonista (p. ej. buprenorfina), se debe disminuir la dosis de manera gradual al iniciar la terapia con metadona. Si la terapia con metadona se interrumpe y se plantea una sustitución con un tratamiento a base de buprenorfina sublingual (especialmente si se combina con naloxona), la dosis de metadona debe reducirse al inicio a 30 mg/día para evitar los síntomas de abstinencia de la buprenorfina/naloxona.

En pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del QT, o en caso de tratamiento simultáneo con sustancias que pueden prolongarlo, se recomienda obtener un electrocardiograma antes del tratamiento con metadona y otro al estabilizarse la dosis.

Se recomienda obtener electrocardiogramas en pacientes sin riesgo conocido de prolongación del QT, antes de aumentar la dosis por encima de 100 mg/día y siete días después de aumentarla

Se debe proceder con cuidado en pacientes que reciben simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC).

Excipientes

Este medicamento contiene 300,00 mg de sorbitol líquido no cristizable (E240) (equivalente a 210,00 mg de sorbitol).

Debe tomarse en cuenta el efecto aditivo de productos adicionales administrados de forma conjunta que contienen sorbitol (o fructosa) así como la ingesta diaria de sorbitol (o fructosa).

El contenido en sorbitol de los medicamentos de uso oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados simultáneamente por vía oral.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), no deben tomar/no debe administrárseles este medicamento.

Este medicamento contiene 3,00 mg de benzoato sódico (E211) en cada mililitro.

A pesar de que este medicamento no debe utilizarse en recién nacidos, es importante saber que la presencia de benzoato aumenta la bilirrubinemia debido al desplazamiento de la bilirrubina en la albúmina por el benzoato, y esto aumenta el riesgo de ictericia neonatal y de desarrollo de kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en tejido cerebral).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, por lo que se considera prácticamente “libre de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores de la glucoproteína P: la metadona es sustrato de la glucoproteína P, por lo tanto, todos los medicamentos que la inhiben (p. ej. quinidina, verapamilo, ciclosporina) pueden aumentar la concentración sérica de metadona. El efecto farmacodinámico de la metadona también puede aumentar el paso de la barrera hematoencefálica.

Inductores de la enzima CYP3A4: la metadona es sustrato de la CYP3A4 (ver sección 5.2). Al inducir la CYP3A4, aumentará la depuración de la metadona y disminuirá su concentración plasmática. Los inductores de esta enzima (barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nevirapina, rifampicina, efavirenz, amprenavir, espironolactona, dexametasona, hipérico-hierba de San Juan-) pueden inducir el metabolismo hepático. Por ejemplo, transcurridas tres semanas de tratamiento con 600 mg de efavirenz al día, la concentración plasmática máxima media disminuyó en un 48 % y el AUC disminuyó en un 57 % en pacientes tratados con metadona (35 a 100 mg al día).

Las consecuencias de la inducción de la enzima pueden ser más significativas si el inductor se añade después de iniciar el tratamiento con metadona. Se han notificado síntomas de abstinencia después de estas interacciones, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de metadona. Al suspender el tratamiento con fármacos inductores de CYP3A4, se debe reducir la dosis de metadona.

La administración conjunta de metadona con metamizol —un inductor de enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4— puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona, acompañado de una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda extremar la precaución cuando se administre metamizol y metadona de forma simultánea. Se debe controlar la respuesta clínica o las concentraciones farmacológicas cuando corresponda.

Inhibidores de la enzima CYP3A4: La metadona es sustrato de la CYP3A4 (ver sección 5.2). Al inhibir la CYP3A4, la depuración de la metadona disminuye. La administración simultánea de inhibidores de CYP3A4 (p. ej. cannabinoides, claritromicina, delavirdina, eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, zumo de pomelo, cimetidina, itraconazol, ketoconazol, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona y telitromicina) puede producir un aumento de la concentración de metadona en el plasma. Se ha notificado un aumento del 40 % al 100 % del cociente entre la concentración sérica y la dosis de metadona con el tratamiento simultáneo con fluvoxamina. Si se recetan estos medicamentos a pacientes que reciben una terapia de mantenimiento con metadona, se debe estar al tanto del riesgo de sobredosis.

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

Acidificantes de la orina: la metadona es una base débil. Los acidificantes de la orina (como el cloruro de amonio y el ácido ascórbico) pueden aumentar la depuración renal de la metadona. A los pacientes que reciben metadona se les recomienda evitar productos que contengan cloruro de amonio.

Terapia de la infección por VIH concomitante: parece que algunos inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, abacavir, lopinavir/ritonavir y ritonavir/saquinavir) disminuyen la concentración sérica de metadona. Se ha informado de que cuando ritonavir se administra en monoterapia se duplica el AUC de la metadona. La concentración plasmática de zidovudina (un análogo de los nucleósidos) aumenta con la administración de metadona, tanto si la zidovudina se administra por vía oral como por vía intravenosa. Se aprecia más tras la administración por vía oral que por vía intravenosa. Es probable que lo antedicho se deba a la inhibición de la glucuronidación de zidovudina y a la subsecuente disminución de la depuración de la zidovudina. Durante el tratamiento con metadona, se deben controlar muy bien los signos de toxicidad causados por la zidovudina, por que puede ser necesario reducir su dosis. Debido a las interacciones mutuas entre zidovudina y metadona (la zidovudina es un inductor de CYP3A4), los síntomas típicos de la abstinencia de opioides típicos pueden aparecer cuando se administran juntas (dolor de cabeza, mialgia, astenia e irritabilidad).

Didanosina y estavudina: la metadona retrasa la absorción y aumenta el metabolismo de primer paso de la estavudina y la didanosina, que conduce a una reducción de la biodisponibilidad de ambos fármacos. La metadona puede duplicar la concentración sérica de la desipramina.

Interacciones farmacodinámicas

Antagonistas de los opioides: la naloxona y la naltrexona contrarrestan el efecto de la metadona e inducen abstinencia. De igual modo sucede con la buprenorfina, que puede causar síntomas de abstinencia.

Depresores del SNC: los medicamentos con una acción depresora del sistema nervioso central pueden causar aumento de la depresión respiratoria, hipotensión, sedación intensa o coma, porque puede ser necesario disminuir la dosis de uno o ambos medicamentos. Con el tratamiento con metadona, la lenta eliminación de la metadona da lugar a un lento desarrollo de tolerancia, por lo que cada vez que se aumenta la dosis pueden observarse síntomas de depresión respiratoria al cabo de una a dos semanas. La regulación de la dosis se debe hacer con cautela y la dosis se debe aumentar gradualmente con una vigilancia cuidadosa.

Cuando los siguientes medicamentos se utilizan simultáneamente con la metadona pueden aumentar los efectos depresores generales: anestésicos, sedantes hipnóticos (como barbitúricos, hidrato de cloral o clorometiazol), ansiolíticos fenotiazinas, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos. (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Los antipsicóticos pueden aumentar los efectos sedantes e hipnóticos de la metadona. Sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados: el uso concomitante de opiáceos con tranquilizantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. Es por ello que la dosis y la duración de un uso conjunto deberán limitarse (ver sección 4.4).

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

Inhibición del peristaltismo: el uso simultáneo de metadona y medicamentos inhibidores del peristaltismo (loperamida y difenoxilato) puede causar estreñimiento grave y aumentar el efecto depresor del SNC. Los analgésicos opioides, combinados con antimuscarínicos, pueden causar estreñimiento grave o íleo paralítico, sobre todo con el uso a largo plazo.

QT-prolongado: la metadona no se debe combinar con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos (sotalol, amiodarona y flecainida), antipsicóticos (tioridazina, haloperidol, sertindol y fenotiazinas), antidepresivos (paroxetina, sertralina) o antibióticos (eritromicina, claritromicina).

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.

Inhibidores de la monoaminoxidasamonoaminoxidasa (MAO): La administración simultánea de inhibidores de la MAO puede aumentar la inhibición del SNC y causar hipotonía intensa o apnea. No se debe asociar la metadona con inhibidores de la MAO ni administrarla hasta transcurridas dos semanas de la última administración del tratamiento (ver sección 4.3).

Analgésicos

No cabe esperar que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con dosis estable de metadona que sufran un traumatismo físico, dolor posquirúrgico u otras causas de dolor agudo obtengan analgesia con la dosis estable de las pautas de metadona. A dichos pacientes hay que administrarles los analgésicos, incluso opioides, que estarían indicados en otros pacientes con estimulación nociceptiva similar. Debido a la tolerancia a los opioides causada por la metadona, cuando sea necesario administrar opioides para el tratamiento del dolor agudo en pacientes que reciben metadona, será necesario aumentar la dosis o la frecuencia de administración de ésta, con respecto a otros pacientes que no presenten tolerancia.

Interacciones diagnósticas/ de laboratorio

Estudios de vaciamiento gástrico

Los analgésicos opioides pueden retrasar el vaciamiento gástrico y, por lo tanto, invalidar los resultados de dichas pruebas.

Estudios de imagen hepatobiliar con disofenina marcada con Tc 99

La inyección de disofenina marcada con Tc 99 en el intestino delgado puede ser dificultosa porque los analgésicos opioides producen contracción del esfínter de Oddi y aumentan la presión en las vías biliares; estos efectos retrasan la visualización y, por lo tanto, asemejan a la obstrucción del colédoco.

Presión del líquido cefalorraquídeo

Puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo como efecto secundario de la depresión respiratoria causada por la retención de dióxido de carbono.

Concentraciones plasmáticas de amilasa o lipasa

Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amilasa o lipasa porque los analgésicos opioides pueden causar la contracción del esfínter de Oddi y al aumento de la presión de las vías biliares; la utilidad diagnóstica del estudio de estas enzimas podría no ser eficaz hasta transcurridas 24 horas desde la última administración.

Análisis de orina

La metadona puede modificar los resultados de los análisis de orina y dar resultados positivos en los controles antidopaje.

Pruebas de embarazo

La metadona puede interferir en la prueba de embarazo en orina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La administración de metadona a mujeres embarazadas para tratar la adicción a los opioides puede ocasionar varios efectos adversos en el feto y el neonato. En neonatos de madres tratadas con metadona de manera crónica durante el embarazo se pueden presentar síntomas de abstinencia o crisis respiratorias. Los estudios en animales han proporcionado evidencia de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No obstante, los datos sobre el uso de metadona durante el embarazo son escasos, pero no muestran un aumento del riesgo de anomalías congénitas.

Se debe efectuar un cuidadoso estudio de la relación entre riesgos y beneficios antes de administrarla a embarazadas ya que los posibles efectos adversos en el feto y el neonato incluyen la crisis respiratoria, bajo peso al nacer, síndrome de abstinencia neonatal y aumento de la mortalidad. Sin embargo, debe garantizarse una sustitución adecuada y la prevención de síntomas de abstinencia durante el embarazo para minimizar los efectos perjudiciales en el feto.

Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona si aparecen los síntomas de abstinencia. Se han notificado un aumento de la depuración y una reducción de la concentración plasmática durante el embarazo.

Considerando el bienestar del feto, puede ser aconsejable dividir la dosis diaria para prevenir picos elevados de concentración en plasma y para compensar la degradación acelerada de la metadona, previniendo así los síntomas de abstinencia. La reducción de la dosis o la retirada del fármaco durante el embarazo deberán siempre realizarse bajo estrecha supervisión de la madre y solo después de evaluar de forma rigurosa los riesgos/beneficios. La retirada del fármaco del neonato debe realizarse en una unidad pediátrica de cuidados intensivos adecuada, ya que el tratamiento con metadona puede producir habituación y adicción del feto, así como síntomas de abstinencia en el neonato que requieran tratamiento.

Aproximadamente un 60-80 % de los neonatos requieren hospitalización debido al síndrome de abstinencia neonatal. El ajuste de la dosis (especialmente la reducción de la dosis) puede ser necesaria durante 1-2 semanas tras el nacimiento.

Se desaconseja utilizar la solución oral de metadona inmediatamente antes del parto y después, por el riesgo de crisis respiratoria neonatal.

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..

Fertilidad

No parece que la metadona comprometa la fertilidad femenina.

En los estudios llevados a cabo en varones participantes en programas de mantenimiento con metadona se ha demostrado que la metadona reduce la concentración sérica de testosterona y que reduce significativamente el volumen de eyaculado y la motilidad de los espermatozoides. El número de espermatozoides de los pacientes tratados con metadona era el doble respecto a los de control, pero esto refleja la falta de dilución de las secreciones seminales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La metadona afecta mucho a la capacidad de conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento y después, ya que puede provocar somnolencia y reducir el estado de alerta. El tiempo que debe transcurrir para poder retomar estas actividades sin peligro depende muchísimo del paciente, y debe ser el médico quien lo decida.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos de la metadona son por lo general los mismos que los de otros opioides. Los más comunes son las náuseas y vómitos, que se observan en aproximadamente el 20 % de los casos que reciben metadona fuera del hospital, donde muchas veces el seguimiento médico no es satisfactorio.

El uso prolongado de metadona puede ocasionar la dependencia de medicamentos similares a la morfina. El síndrome de abstinencia es similar al observado con la morfina y la heroína, aunque es menos intenso y más duradero.

El efecto adverso más grave de la metadona es la depresión respiratoria, que puede surgir durante la fase de estabilización. También se han observado apnea, choque y paro cardíaco.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación han sido clasificadas según la frecuencia y la clase de órgano o sistema. Estas reacciones se observan con más frecuencia en pacientes que no toleran los opioides. Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), desconocidas (no se pueden calcular con los datos disponibles).

Clase de órgano o de sistema (MedDRA)	Frecuencia	Acontecimiento adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Se ha informado de trombocitopenia reversible en pacientes con hepatitis crónica adictos a los opioides.
Trastornos endocrinos	Desconocida	Se ha observado elevación de la concentración de prolactina tras la administración a largo plazo .
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Retención hídrica
	Desconocida	Anorexia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Euforia, alucinaciones
	Poco frecuente	Disforia, agitación, insomnio, desorientación, disminución del deseo sexual
	Frecuencia no conocida	Farmacodependencia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Sedación
	Poco frecuente	Dolor de cabeza, síncope
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, contracción pupilar, sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Desconocida	Pérdidas de audición
Trastornos cardíacos	Rara	Se han notificado bradicardias, palpitaciones, casos de prolongación del intervalo QT y de <i>torsade de pointes</i> , sobre todo con dosis altas de metadona
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción facial, hipotensión
	Rara	Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Edema pulmonar, crisis de asma, sequedad nasal, depresión respiratoria, sobre todo con grandes dosis
	Rara	Paro respiratorio
	Frecuencia no conocida	Síndrome de apnea central del sueño
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, vómitos

	Frecuente	Estreñimiento
	Poco frecuente	Xerostomía, glositis
	Rara	Hipomotilidad intestinal (íleo)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Discinesia biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sarpullido pasajero, sudoración excesiva
	Poco frecuente	Prurito, urticaria, otros tipos de sarpullidos y en muy raros casos urticaria sangrante
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Retención urinaria, efecto anti diurético
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Reducción de la potencia, galactorrea, dismenorrea y amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, somnolencia
	Poco frecuente	Edema en las extremidades inferiores, astenia, edema, hipotermia
Pruebas complementarias	Frecuente	Aumento de peso

Con el uso prolongado de metadona, al igual que con el tratamiento de mantenimiento, los efectos indeseables disminuyen sucesiva y progresivamente durante un periodo de varias semanas. Pero muchas veces persisten el estreñimiento y la sudoración excesiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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, www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis grave se caracteriza por depresión respiratoria, somnolencia extrema que evoluciona en estupor o coma, pupilas extremadamente contraídas, flacidez de la musculatura esquelética, sudores fríos y, a veces, bradicardia e hipotensión. Se han notificado casos de hipoglucemia. En sobredosis intensas, sobre todo por vía intravenosa, se pueden presentar apnea, insuficiencia circulatoria aguda, paro cardíaco y muerte. Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de metadona.

Tratamiento

Se debe asegurar una vía respiratoria permeable o ventilación controlada. Pueden ser necesarios antagonistas narcóticos, pero se ha de recordar que la metadona es un depresor de acción prolongada (de 36 a 48 horas), mientras que los antagonistas actúan durante 1 a 3 horas, por lo que se debe repetir la administración de estos cuando sea necesario. Pero no se debe administrar un antagonista si no hay depresión cardiovascular o respiratoria clínicamente significativa. Se recomienda administrar naloxona.

Si es necesario se aplicarán medidas complementarias como oxígeno, hidratación intravenosa, vasopresores y otras. En una persona con adicción física a los narcóticos, la administración de la dosis habitual de un antagonista de narcóticos desencadenará un síndrome de abstinencia agudo. Evítese el uso de antagonistas en un paciente con estas características siempre que sea posible, pero si es obligatorio utilizarlos para tratar crisis respiratorias agudas, debe hacerse con mucho cuidado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármaco utilizado en la dependencia de opiáceos.
Código ATC: N07BC02

Mecanismo de acción

La metadona es un agonista opioide potente 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 diez veces más potente que el *d*-isómero. El *d*-isómero carece de actividad depresora respiratoria significativa, pero tiene efectos antitusivos. La metadona también ejerce algunas acciones agonistas en los receptores opiáceos κ y δ .

Efectos farmacodinámicos

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 opioides de los músculos de la pupila causa contracción pupilar.

Todos estos efectos son reversibles con la naloxona con valores de 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 inmunitario. Causa un síndrome de dependencia como el de la morfina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La metadona es uno de los opioides más liposolubles y se absorbe bien en el tubo digestivo, aunque se observa un efecto de primer paso metabólico bastante importante. La biodisponibilidad es superior al 80 %. La concentración estable se alcanza en un plazo de 5 a 7 días.

Distribución

La metadona se une a la albumina y otras proteínas del plasma y a proteínas tisulares (probablemente a las lipoproteínas). La concentración en pulmones, hígado y riñones es mucho mayor que en sangre. La farmacocinética de la metadona es particular, porque se une mucho a las proteínas tisulares y porque la transmisión entre algunas partes de esta reserva de tejido y el plasma es muy lenta. La metadona se segrega en el sudor y se encuentra también en la saliva, la leche materna y el cordón umbilical.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo de la metadona es catalizado principalmente por la CYP3A4, pero CYP2D6 y CYP2B6 también están involucradas, aunque en menor medida. El metabolismo consiste principalmente en N-desmetilación, que produce los metabolitos más importantes: 2-etilidina, 1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP) y 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolidina (EMDP), ambos inactivos. En cierta medida, también se observa hidroxilación a metadol seguida de N-desmetilación a normetadol. También tienen lugar otras reacciones metabólicas, y se conocen al menos otros ocho metabolitos.

Eliminación

La semivida de una dosis única es de 12 a 18 horas (15 horas de media), lo que refleja en parte la distribución a los almacenes tisulares, así como la depuración metabólica y renal. En dosis periódicas, la reserva tisular se llena parcialmente y, por lo tanto, la semivida se prolonga a 13 a 47 horas (25 horas de media), resultado solo de la depuración.

La metadona y sus metabolitos se excretan en diferente medida por las heces y la orina. La excreción de la metadona aumenta mucho por la acidificación de la orina. Alrededor del 30 % de la dosis se elimina por las heces, pero este porcentaje se reducirá normalmente con dosis más altas. Alrededor del 75 % de la eliminación global es no conjugada.

Poblaciones especiales

No hay diferencias significativas en la farmacocinética entre hombres y mujeres. La depuración de la metadona disminuye solo en cierta medida en pacientes de edad avanzada (> 65 años).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los ratones la metadona reduce el estríol y los niveles de folitropina (FSH), lo que ocasiona un aumento de las zonas de reabsorción y una disminución de las zonas de implantación. Por otro lado, la administración de metadona a ratas macho antes del apareamiento causa efectos adversos en la descendencia, sobre todo, una disminución del peso al nacer y un aumento de la mortalidad neonatal por la disminución de los niveles de lutropina (LH) y testosterona. La metadona causa disfunción sexual tanto en el rendimiento como en la motivación sexuales en cricetos.

La metadona en dosis altas causó anomalías de nacimiento en marmotas, cricetos y ratones; las más frecuentes fueron exencefalia y anomalías del sistema nervioso central. Ocasionalmente se observó raquisquisis en la zona cervical en ratones. En embriones de pollos se observó ausencia de cierre del tubo neural. La metadona no resultó teratogénica en ratas ni en conejos. Además, se observó en ratas un escaso número de muertes jóvenes y, en las crías, un aumento de la mortalidad, de retraso del crecimiento, de efectos conductuales neurológicos y de peso cerebral reducido. En ratones se observó una reducción de la osificación de los dedos, el esternón y el cráneo, y un menor número de fetos por camada. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol, líquido no cristalizable (E420).

Glicerol (E422).

Benzoato sódico (E211).

Ácido cítrico monohidrato (E330).

Colorante azul brillante FCF (E133).

Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Periodo de validez tras abrir el envase: 90 días.

Periodo de validez tras la disolución: 14 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a menos de 25 °C en el envase original y protegido de la luz.

Tras la primera apertura, conservar a menos de 25 °C en el envase original y protegido de la luz, durante no más de 90 días.

Una vez que se ha diluido a la concentración de 1 mg/ml o 5 mg/ml tiene una duración de 14 días si se conserva en frascos de PET a menos de 25 °C y protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de color ámbar de vidrio tipo III con 100 ml de concentrado para solución oral sellado con tapón de rosca PP 28 revestido con capa de polietileno, o con tapón de rosca PP 28 a prueba de niños y anillo con relieve, recubierto con PE, y con el prospecto del envase en una caja de cartón.

Frasco de color ámbar de vidrio tipo III con 1000 ml (envase clínico) de concentrado para solución oral cerrado con tapón de rosca PP 28 revestido con polietileno o con tapón de rosca PP 28 a prueba de niños y anillo con relieve, recubierto con PE, y con el prospecto del envase en una caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento se presenta en un frasco de cristal, pero se debe suministrar UNA VEZ DILUÍDO por profesionales sanitarios en otros envases para la dispensación por paciente. La forma de dilución se describe a continuación:

Este producto debe ser diluido con agua purificada para producir 1 mg/ml o 5 mg/ml de solución oral de metadona, hidrocloreuro antes de ser utilizado por el paciente.

La disolución oral de 1 mg/ml de metadona, hidrocloreuro se prepara diluyendo una parte de concentrado para disolución oral en nueve partes de agua purificada (disolución con un factor de disolución de 10). La disolución oral de 5 mg/ml de metadona, hidrocloreuro se prepara diluyendo una parte de concentrado para disolución oral en una parte de agua purificada (disolución con un factor de disolución de 2).

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

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 014
1000 Ljubljana
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2014

Fecha de la última renovación: Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2023