FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levometadona Molteni 5 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución oral contiene 5 mg de levometadona hidrocloruro.

Excipiente(s) con efecto conocido: un mililitro de solución oral contiene 1,5 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos en adultos, 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

La levometadona debe prescribirse preferiblemente en instituciones especiales de tratamiento como parte de una atención integrada para el tratamiento de sustitución en la gestión de la adicción a los opioides en adultos, lo que incluye atención médica, social y psicosocial.

Este producto es para uso exclusivo por vía oral y no debe inyectarse.

Posología

Adultos
La dosis se establece en base al inicio de los síntomas de abstinencia y debe ajustarse para cada paciente de acuerdo a la situación individual y a la percepción subjetiva. Por lo general, una vez se establece la posología, debe dirigirse hacia la dosis mínima de mantenimiento.

Para evitar la sobredosis, en la mañana del primer día deben tomarse entre 15 y 20 mg de la dosis inicial de levometadona hidrocloruro (igual a entre 3 y 4 ml de solución). Dependiendo del efecto subjetivo y objetivo, la dosis adicional necesaria de entre 10 y 25 mg de levometadona hidrocloruro (igual a entre 2 y 5 ml de solución) se administra por la tarde del primer día. En pacientes con un umbral de tolerancia bajo o desconocido (por ejemplo, después de salir de la cárcel), la dosis inicial no debe exceder los 15 mg de levometadona hidrocloruro (3 ml de solución).

Después de 1 y 6 días, la dosis diaria se administra una vez al día, durante la mañana. El cambio a la administración una vez al día por la mañana suele llevarse a cabo por etapas con 5 mg de levometadona hidrocloruro (1 ml de solución).

En caso de eficacia insuficiente (inicio de los síntomas de abstinencia), el médico puede aumentar diariamente la dosis entre 5 y 10 mg de levometadona hidrocloruro (entre 1 y 2 ml de solución).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Habitualmente, la dosis de mantenimiento se alcanza después de entre 1 y 6 días y ésta puede ser de hasta 60 mg de levometadona hidrocloruro (12 ml de solución) y, en casos excepcionales, puede ser considerablemente mayor. Solamente puede administrarse una dosis mayor a los 50 o 60 mg de levometadona hidrocloruro en casos excepcionales de necesidad demostrada, después de haber excluido de forma fiable el uso concomitante de otras sustancias narcóticas.

Nota:
Como consecuencia de las interacciones o de la inducción enzimática provocada por otros medicamentos (ver sección 4.5), puede aumentarse la dosis diaria de levometadona. Por ello, incluso los pacientes con tratamiento estable ajustado deben supervisarse en busca de posibles síntomas de abstinencia y ajustarse adicionalmente la dosis en caso necesario.

La levometadona es aproximadamente dos veces más activa que el racemato de metadona. Existen pruebas de que el metabolismo de la levometadona se aumenta de forma secundaria a la administración de racemato de metadona, de modo que la relación puede alterarse especialmente en casos de cambio entre la mezcla racémica a levometadona. Como consecuencia, en estos casos, la pauta posológica debe ajustarse con atención de forma individual (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
Se recomienda reducir la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con alteración renal y hepática o malas condiciones generales
Se recomienda reducir la dosis en pacientes con alteración renal o trastornos hepáticos graves o malas condiciones generales.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la levometadona en niños y adolescentes menores de 18 años.
Levometadona Molteni está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Forma de administración

Levometadona Molteni es para uso exclusivo por vía oral.
Habitualmente, la dosis prescrita se diluye en agua o zumo de frutas (p. ej., zumo de naranja, jarabe de frambuesa).

La solución contenida en el frasco de 100 ml puede dosificarse usando la pipeta suministrada..
Una vez se coloca la pipeta en el adaptador, el frasco con la pipeta unida se invierte, de modo que la cantidad deseada de solución pueda introducirse en la pipeta. No obstante, antes de separar la pipeta del frasco, éste último debe devolverse a la posición inicial vertical para evitar fugas de la solución.
Además, el frasco debe mantenerse en su posición vertical en caso de que cualquier cantidad de solución que se haya extraído en exceso pueda volver a vertirse en el frasco.

Del frasco de 500 ml o de 1000 ml, la solución puede extraerse en el centro de dispensación utilizando una jeringa calibrada (disponible comercialmente).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante con inhibidores de la MAO o en el plazo de 2 semanas desde la suspensión del tratamiento con estos medicamentos.
- Durante el tratamiento con levometadona, no deben administrarse antagonistas de narcóticos u otros agonistas/antagonistas (p. ej., pentazocina y buprenorfina), excepto para el tratamiento de la sobredosis.
- Depresión respiratoria.
- Enfermedad pulmonar obstructiva.
- Pacientes dependientes de medicamentos no opioides.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es necesaria la evaluación cuidadosa de la indicación y la supervisión médica especial en caso de:

- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Reducción de la consciencia.
- Uso concomitante de medicamentos o sustancias que depriman el sistema nervioso central y la respiración, respectivamente.
- Estados patológicos en los que sea necesario evitar la depresión respiratoria.
- Trastornos entre moderados y graves del centro respiratorio y de la función respiratoria.
- Presión intracraneal aumentada.
- Hipotensión en caso de hipovolemia.
- Hipertrofia prostática con retención de orina.
- Pancreatitis.
- Trastornos biliares.
- Enfermedades intestinales obstructivas e inflamatorias.
- Feocromocitoma.
- Hipotiroidismo.
- Bradicardia.
- Tratamiento con antiarrítmicos de clase I y clase III.

<u>Pulmones y respiración</u>

La levometadona debe usarse con precaución en pacientes con:
- asma
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- cor pulmonale
- reserva respiratoria disminuida de forma significativa
- alteración preexistente de la función respiratoria
- hipoxia o hipercapnia.

Incluso las dosis terapéuticas habituales de narcóticos pueden reducir el impulso respiratorio en estos pacientes, mientras que, en paralelo, la resistencia respiratoria puede aumentar hasta el punto de apnea. En pacientes especialmente propensos a dichos fenómenos atópicos, puede producirse una exacerbación del asma, erupción cutánea y alteración del hemograma (eosinofilia) preexistentes.

<u>Presión intracraneal</u>

El efecto de los narcóticos que conducen a la depresión respiratoria y su habilidad para aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo puede potenciarse de forma significativa en caso de presión intracraneal elevada preexistente. Considerando el perfil terapéutico de la levometadona como agonista μ, el principio activo debe usarse con extrema precaución y debe usarse únicamente si es estrictamente necesario para el tratamiento de dichos pacientes.

<u>Riesgos asociados al uso concomitante de medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados</u>

El uso concomitante de Levometadona Molteni 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 Levometadona Molteni concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Riesgos asociados al consumo concomitante de alcohol

El uso concomitante de opioides, incluida la levometadona y alcohol, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con levometadona (ver sección 4.5).

Trastorno por consumo de opioides (abuso y farmacodependencia)

La levometadona 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.
El uso de levometadona puede causar adición. Como ocurre con otros opioides, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de levometadona. La suspensión después de la administración repetida o en caso de adicción a los opioides o uso de un antagonista de los opioides provoca el inicio de un síndrome de abstinencia.
El abuso o uso indebido intencionado con Levometadona Molteni puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar Trastorno por Consumo de Opioides (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 benzodiacepinas). 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.

Consumo concomitante

El abuso de narcóticos y de medicamentos durante el tratamiento de sustitución puede conducir a acontecimientos potencialmente mortales y debe evitarse por completo. Además, deben controlarse de forma regular las muestras de orina, a fin de detectar un posible consumo concomitante de narcóticos.

Disminución de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina
El uso prolongado de opioides se puede asociar con una disminución de los niveles de hormonas sexuales y un aumento de la prolactina. Los síntomas incluyen una disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Hipoglucemia
Se ha observado hipoglucemia en el contexto de sobredosis de metadona (una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona) o escalado de la dosis. Se recomienda una monitorización regular del azúcar en sangre durante el escalado de la dosis (ver sección 4.8 y sección 4.9)

Pacientes de alto riesgo

Debe tomarse una precaución extrema en los siguientes casos:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Pacientes en riesgo grave
  Intentos de suicidio con opiáceos, especialmente combinados con antidepresivos tricíclicos, alcohol y otras sustancias que afecten al sistema nervioso central, son parte de las características clínicas de la adicción. Por tanto, debe considerarse la evaluación individual y un programa de tratamiento que pueda incluir un periodo de hospitalización para los pacientes que, a pesar de una intervención farmacoterapéutica apropiada siguen con la ingesta incontrolada de drogas o medicamentos y muestran un comportamiento altamente perjudicial de forma persistente.

- Trastornos abdominales agudos
  Al igual que los agonistas μ, en general, el uso de levometadona puede confundir el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con trastornos abdominales agudos. Por ello, los pacientes son síntomas de síndrome abdominal agudo que reciban tratamiento de sustitución deben supervisarse de cerca hasta que se establezca el diagnóstico exacto.

- Pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT o desequilibrio electrolítico especialmente hipopotasemia/arritmias cardíacas
  Durante el tratamiento con agonistas de los receptores opioides μ, se debe tener en cuenta una prolongación del intervalo QT y, en consecuencia, la aparición de taquicardia ventricular polimórfica (torsade de pointes).

  Como regla, antes de iniciar la terapia, se debe preguntar a todos los pacientes sobre enfermedades cardíacas preexistentes y síncopes de causa desconocida. El paciente debe ser informado sobre la posibilidad de arritmias cardíacas.
  Debe realizarse un ECG antes de empezar el tratamiento y dos semanas después de haberlo iniciado, para evaluar y cuantificar el efecto de la levometadona sobre el intervalo QT. Del mismo modo, es aconsejable realizar un ECG antes de aumentar la dosis y realizar también un ECG de control al menos una vez al año. En caso de síncopes de causa desconocida, se debe tener en cuenta la posibilidad de una causa cardíaca. En caso de cualquier cambio de medicación adicional, se debe considerar la posibilidad de una interacción que afecte el intervalo QT.

- Insuficiencia suprarrenal
  La levometadona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia suprarrenal porque los opioides pueden reducir la producción de cortisol. Los opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y terapia de reemplazo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden incluir náuseas, vómito, pérdida de apetito, fatiga, debilidad, mareo o presión arterial baja.

Información adicional

Se recomienda reducir la dosis en pacientes de edad avanzada y en pacientes con trastornos renales, trastornos hepáticos crónicos graves o mal estado general (ver sección 4.2).

Cuando se usa levometadona, es importante considerar que esta es dos veces más activa que el racemato de metadona (ver también la sección 4.2).

El uso de Levometadona Molteni por personas sin tolerancia a los opiáceos es potencialmente mortal y puede llevar a la muerte por paro respiratorio. Por esta razón, es obligatorio almacenar el medicamento de manera adecuada y, sobre todo, fuera del alcance de los niños.

Levometadona Molteni está destinada para su uso exclusivo por vía oral. El abuso de la administración intravenosa de Levometadona Molteni puede tener efectos secundarios graves como sepsis, flebitis o embolias pulmonares.

No se recomienda el uso de Levometadona Molteni en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos clínicos sobre eficacia y seguridad (ver también sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de Levometadona Molteni puede conducir a resultados positivos en las pruebas antidopaje. Además, el uso de Levometadona Molteni como sustancia dopante puede dañar gravemente la salud del sujeto.

Levometadona Molteni contiene el excipiente parahidroxibenzoato de metilo (E218), que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tanto las interacciones farmacodinámicas como las interacciones farmacocinéticas pueden tener un impacto en los efectos de la levometadona. Según la evidencia clínica, puede ser necesario el ajuste de la dosis de levometadona y/o de los medicamentos utilizados de forma concomitante en caso de las interacciones descritas en la siguiente sección.

Las siguientes combinaciones están contraindicadas (ver sección 4.3):

- En caso de medicación con inhibidores de la MAO en el plazo de 14 días antes del uso de opioides (petidina), se han comunicado efectos potencialmente mortales sobre el sistema nervioso central, la respiración y la circulación asociados con síntomas depresores o excitadores. Dichas reacciones no pueden excluirse cuando se usa levometadona.
- En pacientes adictos a la heroína o que se sometan a sustitución con metadona, la pentazocina y la buprenorfina pueden provocar fenómenos de abstinencia (ver también la sección 4.3). La buprenorfina no debe usarse antes de 20 horas desde la suspensión de Levometadona Molteni.

En caso de uso concomitante de levometadona con otros medicamentos o sustancias, es necesario considerar las siguientes interacciones:

Puede observarse un aumento del efecto depresor sobre el sistema nervioso central y de la depresión respiratoria en caso de uso combinado con medicamentos u otras sustancias como:
- Analgésicos que actúen de forma central (también otros opoides)
- Alcohol (ver sección 4.4)
- Derivados de la fenotiazina
- Barbitúricos y otros medicamentos hipnóticos y narcóticos respectivamente
- Antidepresivos tricíclicos
- 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).

El efecto de la levometadona puede potenciarse mediante principios activos antihipertensores como:
- Reserpina
- Clonidina
- Urapidil
- Prazosín

Puede producirse un aumento de la concentración plasmática de levometadona y una prolongación de los efectos con medicamentos y sustancias que inhiban el metabolismo enzimático de la levometadona en el hígado (sistema citocromo P450) como:
- Cimetidina
- Antimicóticos (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol)
- Antibióticos macrólidos
- Antiarrítmicos
- Anticonceptivos
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], como sertralina, fluvoxamina, fluoxetina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y paroxetina
- Ciprofloxacino.

En humanos, la levometadona es metabolizada por N-demetilación a través de varias isoenzimas CYP, incluidas principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6. Los fármacos y sustancias que potencian el metabolismo enzimático de la levometadona en el hígado (inductores enzimáticos) pueden disminuir la concentración plasmática de levometadona y acortar la duración de la acción respectivamente. Éstas incluyen:
- Carbamazepina
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Rifampicina
- Flunitrazepam
- Hierba de San Juan
- Espironolactona
- Ácido fusídico
- Efavirenz
- Nevirapina
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir.

Con el tiempo, esto puede causar síntomas de abstinencia.

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

Medicamentos serotoninérgicos: El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con la administración concomitante de metadona (una mezcla racémica de levometadona y dextrometadona) con petidina, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) y agentes serotoninérgicos como el Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS), el Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) y los antidepresivos tricíclicos (ATC). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

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

En caso de uso concomitante de levometadona con otros medicamentos o sustancias metabolizadas por enzimas hepáticas o que puedan afectar a la unión a proteínas (levometadona se une principalmente a la alfa-glicoproteina ácida y albúmina, ver sección 5.2), así como tras la interrupción de estos medicamentos o sustancias, se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar síntomas clínicos de sobredosis, dosis insuficiente o síntomas de abstinencia y un ajuste adecuado de la dosis.

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

Tras el uso concomitante de medicamentos antirretrovirales, existen informes de que la concentración plasmática de los medicamentos antirretrovirales disminuyó (didanosina y estavudina) o aumentó (zidovudina), mientras que la concentración plasmática de levometadona no cambió. En estos pacientes es necesaria una estrecha vigilancia de una respuesta clínica adecuada y de los signos de toxicidad respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de levomedona durante el embarazo debe ser estrictamente necesario y acompañado de un seguimiento adecuado preferentemente en un centro médico especializado.

No hay datos de estudios prospectivos sobre el uso de levometadona en mujeres embarazadas. Los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de malformaciones en niños expuestos a metadona en el útero son contradictorios y no consideran los diversos sesgos. Hasta el momento no se ha establecido una relación causal entre el uso de metadona en el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios preclínicos proporcionaron signos de toxicidad para la reproducción asociados con el uso de metadona (ver sección 5.3).

Debe garantizarse una sustitución adecuada y la prevención de los síntomas de abstinencia durante el embarazo para minimizar el daño al feto.
La reducción de la dosis o interrupción del tratamiento durante el embarazo debe realizarse siempre bajo estricto control médico de la mujer embarazada y tras una evaluación cuidadosa de todos los riesgos.
Debido a la posible inducción enzimática durante el embarazo (basado en datos clínicos sobre la farmacocinética de la metadona), puede ser necesario un aumento de la dosis en algunas mujeres embarazadas si se presentan síntomas de abstinencia.

En beneficio del feto, puede ser aconsejable dividir la dosis diaria para evitar concentraciones pico en el plasma, para compensar el metabolismo acelerado de la levometadona y prevenir los síntomas de abstinencia

La levometadona atraviesa la barrera placentaria y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido si se usa antes o durante el parto. Alrededor del 60 al 80% de los recién nacidos necesitan ser tratados en el hospital debido al síndrome de abstinencia neonatal. La retirada del recién nacido debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos pediátricos adecuada, ya que el tratamiento crónico con levometadona puede provocar tolerancia y dependencia en el feto y síntomas de abstinencia en el recién nacido que requieran tratamiento. Entre 1 y 2 semanas después del parto, puede ser necesario un ajuste de la dosis (particularmente una reducción de la dosis).

Los hijos de madres en terapia de sustitución con metadona muestran un peso al nacer relativamente más bajo y una circunferencia de la cabeza más pequeña en comparación con los niños no expuestos a drogas. Además, se ha observado una mayor incidencia de otitis media, hallazgos neurológicos con trastornos auditivos, retraso del desarrollo mental y motor y anomalías oculares en niños con exposición prenatal a metadona. Se supone una relación con el aumento de SIDS (*síndrome de muerte súbita del lactante*).

Lactancia

La levometadona se excreta en la leche materna a niveles bajos.
Se han informado efectos adversos, incluyendo depresión respiratoria y reducción de la conciencia, que pueden ser fatales, en lactantes expuestos a metadona (mezcla racémica de levomedona y dextromedona) a través de la leche materna. Se han identificado factores contribuyentes, incluido el uso concomitante de medicamentos con efecto depresor sobre el sistema nervioso central, factores genéticos y sobredosis.
Para levometadona, la decisión de recomendar la lactancia debe tener en cuenta el consejo del médico especialista y se debe considerar si la mujer está tomando una dosis de mantenimiento estable de levometadona y cualquier uso continuado de sustancias ilícitas. Si se considera la lactancia, la dosis de levometadona debe ser lo más baja posible.

Los prescriptores deben aconsejar a las mujeres lactantes controlar al bebé por la sedación y dificultades respiratorias y que busquen atención médica inmediata si esto ocurre. Aunque la cantidad de levometadona

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

excretada en la leche materna no es suficiente para suprimir por completo los síntomas de abstinencia en los niños amamantados, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal.
Si es necesario interrumpir la lactancia materna, se debe hacer gradualmente, ya que el destete repentino puede aumentar los síntomas de abstinencia en el lactante.

Fertilidad

La levometadona no parece afectar la fertilidad femenina en humanos.
Los estudios en hombres que usan terapia de mantenimiento con metadona han demostrado que la metadona reduce los niveles séricos de testosterona, y el volumen de la eyaculación y la movilidad de los espermatozoides se reducen notablemente. El recuento de los espermatozoides de los hombres tratados con metadona fue el doble que el de los controles. Esto refleja la falta de dilución por el líquido seminal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Levometadona Molteni tiene una influencia importante sobre la capacidad de conducir y usar máquinas, puesto que puede provocar somnolencia y reducir el estado de alerta.

Los pacientes no deben conducir o usar máquinas mientras tomen Levometadona Molteni. El tiempo después del cual estas actividades pueden reanudarse de forma segura es extremadamente dependiente del paciente y debe decidirlo el médico.

4.8. Reacciones adversas

Con frecuencia, al inicio de un tratamiento de sustitución se producen síntomas de abstinencia a los opioides como ansiedad, anorexia, movimientos rápidos y descoordinados, calambres intestinales, depresión, diarrea, vómitos, fiebre, alternancia de escalofríos y sofocos, bostezos, carne de gallina, pérdida de peso , taquicardia, secreción nasal, estornudos, miosis, irritabilidad, somnolencia, dolor difuso, debilidad, sudoración excesiva, aumento del lagrimeo, náuseas, inquietud, calambres abdominales y temblor.

La incidencia de las reacciones adversas se clasifica tal como sigue:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000 a < 1/100)
Raras	(≥1/10.000 a < 1/1000)
Muy raras	(<1/10.000)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Entre poco frecuentes y frecuentes	Falta de apetito.
	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Farmacodependencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Entre poco frecuentes y frecuentes	Mareos, sedación, confusión, desorientación, cefalea, insomnio, inquietud, disminución de la libido y/o de la potencia, euforia, disforia.
Trastornos oculares	Entre poco frecuentes y frecuentes	Alteraciones de la visión.
Trastornos cardiacos	Entre poco frecuentes y frecuentes	Palpitación, bradicardia.
	Entre raros y muy raros	Arritmias cardíacas (síncopes), paro cardíaco.
Trastornos vasculares	Entre raros y muy raros	Hipotensión ortostática, deterioro de la función circulatoria, shock, hemorragia infiltrante.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Entre poco frecuentes y frecuentes	Depresión respiratoria.
	Entre raros y muy raros	Paro respiratorio.
	Frecuencia no conocida	Síndrome de apnea central del sueño.
Trastornos gastrointestinales	Entre poco frecuentes y frecuentes	Vómitos, náuseas, boca seca, estreñimiento.
Trastornos hepatobiliares	Entre poco frecuentes y frecuentes	Espasmo biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Entre poco frecuentes y frecuentes	Urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas, prurito.
Trastornos renales y urinarios	Entre poco frecuentes y frecuentes	Volumen de orina reducido, dificultad para orinar.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Entre poco frecuentes y frecuentes	Sudoración excesiva, desmayo, debilidad, edema.
	Entre raros y muy raros	Rubefacción.

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

Pueden producirse intoxicaciones peligrosas, especialmente en sujetos intolerantes a los opioides (particularmente los niños), también en el caso de dosis inferiores de las que se administran en el tratamiento de sustitución: en niños de hasta 5 años, esto puede suceder a partir de unos 0,5 mg de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

levometadona, en niños mayores, a partir de unos 1,5 mg y en adultos intolerantes a los opioides, a partir de unos 10 mg.

Se recomienda una reducción de la dosis si los pacientes muestran signos y síntomas de efectos excesivos de la levometadona, que se caracterizan por trastornos como: euforia, alteración de la capacidad de concentración, somnolencia y, posiblemente, mareos al ponerse de pie.

Además, las sobredosis se caracterizan por depresión respiratoria (respiración de Cheyne-Stokes, cianosis), excesiva somnolencia con tendencia a consciencia reducida e incluso coma, miosis, relajación de los músculos esqueléticos, piel fría y húmeda y, algunas veces, bradicardia e hipotensión. Las intoxicaciones masivas pueden provocar paro respiratorio, insuficiencia circulatoria, paro cardíaco y muerte. Se ha notificado hipoglucemia. Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de metadona.

Es obligatoria la intervención inmediata de medicina de urgencias o de cuidados intensivos (p. ej., intubación y ventilación). Para el tratamiento de los síntomas de la intoxicación, pueden usarse antagonistas específicos de los opioides (p. ej., naloxona). La dosis de los antagonistas individuales de los opioides varía. Es de particular importancia tener en cuenta que la levometadona puede tener una acción depresora de larga duración sobre la respiración (de hasta 75 horas), mientras que los antagonistas de los opioides tienen una acción mucho más corta (de 1 a 3 horas). Por tanto, una vez los efectos antagónicos se alivien, puede ser necesario volver a administrar las inyecciones. Pueden ser necesarias medidas para evitar la pérdida de temperatura y para restituir el volumen vascular.

En caso de intoxicación oral por levometadona, puede realizarse un lavado gástrico solamente después de la administración de un antagonista. Es particularmente importante la protección de las vías respiratorias mediante intubación, tanto en el caso de lavado gástrico como antes de la administración de los antagonistas (es posible el inicio de los vómitos). En el tratamiento de las intoxicaciones no deben usarse alcohol, barbitúricos, bemegrida, fenotiazina y escopolamina.

La levometadona no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros medicamentos del sistema nervioso; medicamentos utilizados en trastornos adictivos; medicamentos utilizados en la dependencia a los opioides
Código ATC: N07BC05

La levometadona hidrocloruro es un opioide sintético, un derivado básico del difenilmetano estructuralmente derivado de la morfina.

La levometadona es el enantiómero R(-) de la metadona. El enantiómero S(+) solamente tiene 1/50 parte del efecto analgésico del enantiómero R(-). Los efectos clínicos de la levometadona en el tratamiento de la adicción a los opiáceos/opioides se basa en dos mecanismos: por un lado, la levometadona, como agonista sintético de los opioides, produce efectos similares a la morfina que suprimen los síntomas de abstinencia en los sujetos adictos a los opiáceos/opioides. Por otro lado, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento de sustitución, el uso crónico de la levometadona oral puede conducir a tolerancia que bloquee el efecto de los opioides administrados por vía parenteral, experimentado de forma subjetiva como euforigénico.

El efecto en el tratamiento de sustitución después de entre 1 y 2 horas desde la administración oral y en caso de una sola administración, dura entre 6 y 8 horas. Después de la administración repetida, la duración del efecto se prolonga hasta entre 22 y 48 horas, debido al equilibrio farmacocinético, de modo que una sola administración diaria es suficiente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La levometadona, siendo un agonista de los opioides, induce una depresión respiratoria de larga duración que alcanza su pico tras 4 horas y puede durar hasta 75 horas. Además de los efectos típicos de los opioides, como la sedación, euforia y miosis, la levometadona tiene otros efectos farmacológicos como bradicardia, aumento de la presión arterial, constricción arterial y disminución de la diuresis. El consumo a largo plazo de levometadona provoca adicción, similar a la de la heroína y la morfina.

Prolongación del intervalo QT
Estudios clínicos en 39 pacientes han mostrado una reducción del intervalo QTc corregido después del cambio de metadona a levometadona e indican un perfil de seguridad cardiológica mejorado de la levometadona. Los estudios en metabolizadores lentos de CYP2B6 indican que el riesgo de prolongación del intervalo QTc en estos pacientes puede aumentar debido al metabolismo retardado del enantiómero (S) presente en la metadona racémica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La levometadona se absorbe rápidamente tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta tras su administración oral es de un promedio del 82 %.

En caso de administración oral diaria de 30 mg, el estado estacionario de los niveles plasmáticos de levometadona se alcanza en 4-5 días.

Distribución

La sustancia tiene un volumen de distribución relativamente grande, de entre 3 y 4 l/kg. Esto significa que la sustancia fuertemente lipofílica se acumula en cantidades considerables en los tejidos periféricos, en la grasa, los músculos y la piel. Alrededor de un 85 % se encuentra unido a las proteínas del suero, principalmente a la alfa glicoproteína ácida y a la albúmina.

Biotransformación

Hasta ahora se han identificado 32 metabolitos de la metadona, aunque 2 metabolitos farmacológicamente activos representan solo el 2 % de la dosis administrada. La metadona y sus metabolitos se acumulan principalmente en los pulmones, el hígado, el riñón, el bazo y los músculos.

Eliminación

La eliminación de la metadona y sus metabolitos se lleva a cabo en el riñón y en la bilis. La eliminación a través de los riñones, que depende en gran medida del valor de pH, es la principal vía en caso de dosis altas. En caso de administración que exceda los 160 mg, alrededor del 60 % se excreta como metadona sin alterar. Entre el 10 y el 45 % de la cantidad total recuperada se excreta en la bilis.

La semivida terminal en plasma está sujeta a una considerable variabilidad individual (entre las 14 y 55 horas). Aumenta con la duración del tratamiento, en las personas de edad avanzada y en caso de enfermedades hepáticas crónicas.

La levometadona no es dializable. No obstante, en caso de anuria, no hay riesgo de acumulación, ya que a ese punto, la eliminación se produce solamente a través de las heces.

Poblaciones especiales

La levometadona se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria. La concentración en la sangre del cordón umbilical es inferior a la del plasma de la madre. No existe correlación entre la concentración plasmática o sanguínea materna del cordón umbilical y los niveles encontrados en el líquido amniótico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En caso de intoxicación aguda, la muerte se produce por parada respiratoria. Los valores de DL_{50} de levometadona tras la administración intravenosa se sitúan entre los 13,6 y 28,7 mg/kg en ratones y 8,7 mg/kg en ratas.

En los estudios preclínicos, los principales órganos diana tras la administración crónica y subcrónica son el sistema respiratorio (depresión respiratoria) y el hígado (aumento de la actividad de la SGPT, hipertrofia de las células hepáticas, cambios citoplásmicos eosinofílicos).

Potencial mutágeno y carcinógeno
Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* realizadas acerca de la genotoxicidad de la metadona han mostrado resultados contradictorios que indican un ligero potencial clastógeno. En la actualidad, no puede deducirse un riesgo para el uso clínico. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en ratas y ratones no han mostrado signos de potencial carcinógeno.

Toxicidad para la reproducción
La levometadona no se ha estudiado lo suficiente. La información acerca de la metadona D, L puede consultarse para su evaluación.

En ratas, la administración durante 5 días de una dosis diaria de metadona de 20 mg/kg dio lugar a una pérdida de peso de la próstata, vesícula seminal y testículos. En la descendencia de los machos tratados con metadona (hasta 38 mg/kg por día) hubo un aumento de la mortalidad neonatal (hasta el 74 %).

La descendencia de las ratas hembra adictas a la metadona ha mostrado un retraso en el crecimiento cerebral posnatal, un menor peso corporal y una mayor mortalidad neonatal. La administración oral de metadona a ratas entre el día 14 y 19 de gestación implicó un descenso significativo de los niveles sanguíneos de testosterona en la descendencia de sexo masculino (es posible el antagonismo con la naloxona).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Hidrocloruro de betaína
Glicerol
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

La solución debe usarse en el plazo de 12 semanas tras su primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 100 ml de color ámbar (vidrio de tipo III), cerrado con un tapón de rosca (polietileno) a prueba de niños y de manipulaciones y con un inserto en polietileno (adaptador para pipeta) El envase incluye una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pipeta dosificadora de 5 ml graduada de 0,25 a 5 ml con marcas cada 0,25 ml. Envase con un frasco de 100 ml o envase agrupado con 3 frascos de 100 ml.

Frasco de 500 ml de color ámbar (vidrio de tipo III), cerrado con un tapón de rosca (PP) a prueba de niños y de manipulaciones. Envase con un frasco de 500 ml.

Frasco de 1000 ml de color ámbar (vidrio de tipo III), cerrado con un tapón de rosca (PP) a prueba de niños y de manipulaciones. Envase con un frasco de 500 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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, Località Granatieri
50018 Scandicci (Florencia)
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79376

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

Octubre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios