

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 hidrocloreto.

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 opiáceos 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 hidrocloreto (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 hidrocloreto (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 hidrocloreto (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 hidrocloreto (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 hidrocloreto (entre 1 y 2 ml de solución).

Habitualmente, la dosis de mantenimiento se alcanza después de entre 1 y 6 días y ésta puede ser de hasta 60 mg de levometadona hidrocloreto (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 hidrocloreto 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 todavía 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 extraerse a través del Luer-Lock utilizando una jeringa graduada desechable (disponible comercialmente). La jeringa sin la aguja se monta en el Luer-Lock. A continuación, el frasco con la jeringa unida se pone del revés, de modo que la cantidad deseada de solución pueda aspirarse a la jeringa. Antes de separar la jeringa del frasco, este debe devolverse a la posición 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 colocarse en el frasco. De lo contrario, la solución puede filtrarse de la válvula de escape del Luer-Lock.

Del frasco de 500 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.
- Niños y adolescentes menores de 18 años.

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.
- Conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o desequilibrios electrolíticos, en particular, hipopotasemia.
- Bradicardia.
- Tratamiento con antiarrítmicos de clase I y clase III.

La levometadona debe usarse con precaución en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cardiopatía pulmonar y en individuos con una 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.

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.

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 que 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.

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).

El uso de levometadona puede causar adicción. 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.

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.

El abuso de narcóticos y de medicamentos durante el tratamiento de sustitución puede conducir a acontecimientos potencialmente mortales y debe evitarse por completo.

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)

Debe tomarse una precaución extrema en los siguientes casos:

- 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 con síntomas de síndrome abdominal agudo que reciban tratamiento de sustitución deben supervisarse de cerca hasta que se establezca el diagnóstico exacto.
- Arritmias cardíacas
Se han comunicado casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes durante el tratamiento con metadona, en especial a dosis altas (>100 mg/día) y levometadona. En pacientes para los que los posibles beneficios del tratamiento con levometadona superan el riesgo de taquicardia, 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.
- Insuficiencia suprarrenal
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.

Además, deben controlarse de forma regular las muestras de orina, a fin de detectar un posible consumo concomitante de narcóticos.

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 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

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 opioides)
- Alcohol
- 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).

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 los síntomas depresores o excitadores. Dichas reacciones no pueden excluirse cuando se usa levometadona.

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
- Antiarrítmicos
- Anticonceptivos

Puede producirse un descenso de la concentración plasmática de levometadona y un acortamiento en la duración de la acción con medicamentos y sustancias que potencien el metabolismo enzimático de la levometadona en el hígado como:

- Carbamazepina
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Rifampicina
- Flunitrazepam

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.

En pacientes adictos a la heroína 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La levometadona cruza la barrera placentaria. Durante el embarazo, la levometadona solamente debe usarse cuando sea estrictamente necesario y bajo supervisión médica. La administración crónica durante el embarazo también puede provocar tolerancia y adicción en el feto y, tras el parto, fenómenos de abstinencia en el recién nacido.

En algunos casos raros, puede estar indicado el uso en pacientes embarazadas y en periodo de lactancia adictas a los opioides para evitar mayores daños a la madre y al niño.

En caso de madres adictas a los opioides, el niño debe vigilarse de cerca para detectar el inicio de una situación de abstinencia y, por ejemplo, después del destete o de la abstinencia de la madre.

Durante el embarazo, si es posible, no debe excederse la dosis máxima de 10 mg de levometadona por día, sin embargo, debe considerarse una sustitución suficiente y ajustada de forma individual. Puede ser aconsejable dividir la dosis diaria para evitar concentraciones pico en el plasma en el interés del feto. La reducción de la dosis o la abstinencia durante el embarazo debe llevarse a cabo siempre bajo estricto control médico de la mujer embarazada y después de la evaluación cuidadosa de todos los riesgos. La abstinencia del recién nacido debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, puesto que el tratamiento con Levometadona puede conducir a tolerancia y adicción en el feto y a síntomas de abstinencia en el recién nacido.

Lactancia

La levometadona se excreta en la leche materna a niveles bajos. Generalmente, el tratamiento de sustitución con levometadona no se recomienda la lactancia, puesto que no se han estudiado con la suficiente profundidad los efectos sobre los recién nacidos que toman el pecho.

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.

A dosis de hasta 30 mg al día, el nivel de levometadona en la leche materna es bajo, por tanto, la madre puede amamantar al recién nacido si se garantiza la supervisión médica tanto de la madre como del recién nacido. Considerando las cantidades de leche que toma el lactante recién nacido menor de 3 meses, la cantidad de principio activo ingerido es inferior a la dosis farmacológicamente activa.

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 excretada en la leche materna no es suficiente para suprimir por completo los síntomas de retirada en los niños amamantados, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal.

Durante los primeros 3 meses tras el nacimiento, debe reducirse la dosis de levometadona en las madres en periodo de lactancia para evitar efectos en el recién nacido como consecuencia del aumento gradual de las cantidades de leche consumidas. Si es necesario interrumpir la lactancia materna, se debe hacer gradualmente, ya que el destete repentino puede aumentar los síntomas de retirada en el lactante.

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	($\geq 1/10$)
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	($< 1/10.000$)
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 del sistema nervioso	Entre poco frecuentes y frecuentes	Mareos, sedación, confusión, desorientación, cefalea, insomnio, inquietud, disminución de la libido o de la potencia, euforia, disforia.
Trastornos oculares	Entre poco frecuentes y frecuentes	Alteraciones de la visión.
Trastornos cardíacos	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.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
	Entre raros y muy raros	Paro respiratorio.
Trastornos gastrointestinales	Entre poco frecuentes y frecuentes	Vómitos, náuseas, boca seca, estreñimiento.
Trastornos hepato biliares	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 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.**

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 hidrocloreuro 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.

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.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En caso de intoxicación aguda, la muerte se produce por parada respiratoria. Los valores de DL₅₀ 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.

Para la toxicidad aguda en los seres humanos ver sección 4.9.

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. La alteración de la función sexual en los pacientes varones que toman metadona D, L es un efecto adverso conocido de la sustancia. En 29 pacientes varones que se sometieron a tratamiento de sustitución con metadona, la función sexual se vio claramente afectada. El volumen de su eyaculación y la secreción de la vesícula seminal y de la próstata se redujeron en más de un 50 % en comparación con los 16 sujetos adictos a la heroína y los 43 sujetos del grupo control.

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 %).

Varios estudios en humanos han mostrado que el uso de metadona durante el embarazo no implica un aumento evidente en las anomalías congénitas y no afecta al parto. Los niños de madres que se someten a tratamiento de sustitución con metadona mostraron un peso relativamente bajo al nacer y una menor circunferencia craneal en comparación con los niños que no se han visto expuesto a los medicamentos. Los síntomas de abstinencia se produjeron en 56 de los 92 recién nacidos de las madres tratadas con metadona. Además, se observó una mayor incidencia de otitis media, así como también de hallazgos neurológicos con trastornos auditivos, retraso en el desarrollo intelectual y motor y anomalías oculares. Se sospecha que existe una relación con un aumento en el SMSL (síndrome de muerte súbita del lactante).

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 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 100 ml de color ámbar (vidrio de tipo III), cerrado con un tapón de rosca (PP) a prueba de niños y de manipulaciones y con un inserto (PE) con un ajuste cónico para las jeringas Luer-Lock. 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 (Firencia)
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

Noviembre 2021