

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metasedin 30 mg comprimidos.

Metasedin 40 mg comprimidos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Metasedin 30 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 30 mg de hidroclicloruro de metadona  
Excipiente con efecto conocido: 48,60 mg de lactosa.

Metasedin 40 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 40 mg de hidroclicloruro de metadona  
Excipiente con efecto conocido: 64,80 mg de lactosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Metasedin 30 mg comprimidos: comprimido blanco, elíptico, ranurado por las dos caras, anagrama “3/3” por una cara y la otra anónima.

Metasedin 40 mg comprimidos: comprimido blanco, elíptico, ranurado por las dos caras, anagrama “4/4” por una cara y la otra anónima.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos:*

La dosis se establecerá según el nivel de dependencia física del paciente. Inicialmente, se administrará una dosis de 20-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse hasta los 40-60 mg/día en el transcurso de 1 a 2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento se sitúa en torno a los 60-100 mg/día, alcanzándose mediante incrementos sucesivos semanales de 10 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos. La dosis se administrará en 1 sola toma diaria. La suspensión del tratamiento se llevará a cabo de manera gradual, mediante disminución paulatina de la dosis en cantidades de 5 a 10 mg.

##### *Población pediátrica:*

No se recomienda el uso de metadona en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que hasta la fecha no hay datos clínicos suficientes para establecer un régimen de dosificación adecuado. Además, los niños son particularmente sensibles a los efectos depresores respiratorios de la metadona, así como a los efectos depresores del sistema nervioso central.

*Poblaciones especiales:*

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, Metasedin se administrará con especial precaución, debiendo reducirse la dosis (ver sección 4.4).

*Población de edad avanzada:*

Los pacientes de edad avanzada y pacientes con las funciones orgánicas deterioradas pueden requerir dosis menores de las habituales.

Forma de administración

Este medicamento es para uso por vía oral.

Los comprimidos pueden dispersarse en un vaso con agua o zumo, o bien tragarse con la ayuda de un poco de agua.

**4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva. No se recomienda su uso durante un ataque de asma agudo.
- Cor pulmonale.
- Administración concomitante con inhibidores de la MAO o en el plazo de 2 semanas desde la suspensión del tratamiento con estos medicamentos.
- Pacientes dependientes de medicamentos no opioides.
- No se recomienda su uso durante el parto, la acción de larga duración aumenta el riesgo de depresión neonatal.
- Presión intracraneal elevada o lesión craneal.
- Feocromocitoma.
- Riesgo de íleo paralítico (incluida hipotonía gastrointestinal inducida por fármacos).

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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. La metadona puede producir somnolencia y reducir la conciencia, aunque puede producirse tolerancia a estos efectos después de un uso repetido.

Como ocurre con otros opioides, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de metadona.

El abuso o uso indebido intencionado con Metasedin puede provocar una sobredosis 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 benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

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

La administración de dosis habituales de un antagonista opiáceo a un paciente con dependencia física de metadona u otros opioides precipita un síndrome de abstinencia agudo. La severidad de los síntomas dependerá del grado de dependencia del sujeto y de la dosis de antagonista administrada. Por consiguiente, en este tipo de pacientes, debe evitarse en lo posible la administración de antagonistas opioides. Si fuera necesaria su utilización en pacientes dependientes para tratar una depresión respiratoria grave, el antagonista debe administrarse con sumo cuidado, mediante escalonamiento con dosis más bajas que las habituales.

#### Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca del tratamiento puede provocar un síndrome de abstinencia, similares a los de la morfina, son menos intensos pero más prolongados. La retirada del tratamiento, por lo tanto, debe ser gradual.

#### Tratamiento de mantenimiento con metadona en consumidores de heroína

Durante la fase de inducción del tratamiento de mantenimiento con metadona, los pacientes deben abandonar el consumo de heroína y pueden presentar síntomas típicos de abstinencia (lagrimeo, rinorrea, estornudos, bostezos, etc.), que deben diferenciarse de los efectos secundarios de metadona.

#### Ansiedad

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

#### Riesgo del uso simultáneo de sedantes, como benzodiazepinas o fármacos relacionados

El uso simultáneo de metadona y fármacos sedantes, como benzodiazepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción simultánea de estos sedantes se debe reservar para pacientes en los que no sea posible otras opciones terapéuticas. Si se decide prescribir Metasedin de forma simultánea con sedantes, se debe emplear la dosis eficaz más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe efectuar un seguimiento detenido de los pacientes por si surgen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En cuanto a esto último, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores de que estén alerta de estos síntomas (ver sección 4.5).

#### Depresión respiratoria

No se recomienda el uso de metadona en pacientes con ataques de asma agudo, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonale y en individuos con una reserva respiratoria sustancialmente reducida en presencia de depresión respiratoria preexistente, hipoxia o hipercapnia. Incluso las dosis terapéuticas

habituales de narcóticos podrían reducir la actividad respiratoria espontánea en estos pacientes y aumentar la resistencia de las vías respiratorias hasta el punto de la apnea.

#### Exacerbación del asma y otros fenómenos atópicos

En pacientes especialmente propensos a dichos fenómenos atópicos, debido a la acumulación lenta de metadona en los tejidos puede producirse una exacerbación del asma debido a la liberación de histamina, erupción cutánea y alteración del hemograma (eosinofilia) preexistentes.

#### Trastornos hepáticos

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. La metadona puede causar encefalopatía portosistémica en pacientes con daño hepático grave.

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

Se recomienda precaución en pacientes con trastornos de las vías biliares.

#### Lesiones craneales y presión intracraneal alta

Los efectos depresores de la respiración de metadona y su capacidad para aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden aumentar considerablemente si hay un aumento de la presión intracraneal; además los narcóticos producen efectos no deseados, que pueden ocultar los síntomas neurológicos en pacientes con lesiones craneales.

#### Pacientes con riesgos especiales

Metadona debe usarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperplasia prostática, hipotensión, shock, trastornos intestinales inflamatorios u obstructivos, o miastenia gravis.

#### Hipotensión

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

#### Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden causar 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.

#### 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).

#### Trastornos abdominales agudos

La administración de metadona u otros opioides puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de los pacientes con trastornos abdominales agudos.

### Neonatos

Los bebés nacidos de madres que reciben metadona pueden sufrir síntomas de abstinencia (ver sección 4.6).

### Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con metadona se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y de Torsade de Pointes, especialmente con dosis altas (>100 mg/día). Debido a ello, deberá administrarse con precaución a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT. Los factores de riesgo son:

- Antecedentes de anomalías en la conducción cardíaca.
- Enfermedad cardíaca avanzada o cardiopatía isquémica.
- Enfermedad hepática.
- Antecedentes familiares de muerte súbita.
- Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.
- Tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento y dos semanas después del inicio del tratamiento, con objeto de verificar y cuantificar el efecto de metadona sobre el intervalo QT. También se recomienda realizar un electrocardiograma antes de aumentar la dosis asumida.

### Determinaciones analíticas

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

### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **Uso en deportistas**

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados (incluyendo analgésicos opiáceos, agonistas puros o parciales)

El uso simultáneo de opioides y fármacos sedantes, como las benzodiacepinas o fármacos relacionados puede producir una potenciación de la depresión respiratoria y del sistema nervioso central y descenso de la presión arterial, particularmente en pacientes ancianos. Sin embargo, la administración de otros opiáceos (agonistas parciales), como buprenorfina o pentazocina puede precipitar síntomas de abstinencia en un paciente adicto a metadona.

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

### Antagonistas opiáceos

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

#### Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs)

Los IMAOs pueden potenciar y prolongar los efectos depresores de metadona. También pueden producir estimulación del sistema nervioso central. Por consiguiente, debe evitarse la administración de metadona en asociación con un IMAO y deben transcurrir dos semanas entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y el inicio del tratamiento con metadona (ver sección 4.3).

#### 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 serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y antidepressivos tricíclicos (ADT). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden ser cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

#### Alcohol y medicamentos depresores del sistema nervioso central

El alcohol potencia el efecto sedante de metadona, pudiendo producir hipotensión y depresión respiratoria graves.

Los medicamentos con una acción depresora del sistema nervioso central pueden causar aumento de la depresión respiratoria, hipotensión, sedación intensa o coma, por lo que 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 o 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 metadona pueden aumentar los efectos depresores generales: analgésicos opioides, anestésicos, sedantes hipnóticos (como barbitúricos, hidrato de cloral o clormetiazol), ansiolíticos, fenotiazinas, antipsicóticos y antidepressivos tricíclicos.

#### Cannabidiol

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

#### Antibióticos

*Rifampicina:* La administración concomitante de rifampicina puede dar lugar a una reducción de los niveles plasmáticos y una mayor excreción urinaria de metadona. Puede ser necesario ajustar la dosis de metadona.

*Ciprofloxacina:* Los niveles plasmáticos de metadona pueden aumentar con la administración concomitante de ciprofloxacina debido a la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4. Pueden producirse concentraciones séricas reducidas de ciprofloxacina. El uso concomitante puede provocar sedación, confusión y depresión respiratoria.

*Eritromicina:* Teóricamente, pueden aumentar los niveles de metadona debido a una disminución del metabolismo de metadona.

#### Anticonvulsivos (como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y primidona)

Su administración concomitante induce el metabolismo de metadona, pudiendo dar lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de metadona, y desencadenar un síndrome de abstinencia. Se debe considerar el ajuste de la dosis de metadona.

#### Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>

La administración conjunta de antagonistas de receptores H<sub>2</sub> como cimetidina, potencia los efectos de metadona, por desplazamiento de ésta de sus lugares de fijación a las proteínas plasmáticas.

#### Antirretrovirales (como nevirapina, efavirenz, ritonavir, abacavir)

Estos agentes pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona al aumentar su metabolismo hepático. Metadona puede aumentar la concentración plasmática de zidovudina. Se han notificado casos de síndrome de abstinencia de narcóticos en pacientes tratados concomitantemente con algunos agentes retrovirales y metadona. La metadona mantenía a los pacientes que comenzaban la terapia antirretroviral en busca de evidencia de abstinencia y la dosis de metadona debería ajustarse en consecuencia.

#### Inhibidores de la isoenzima CYP3A4

El aclaramiento de metadona disminuye principalmente con medicamentos que inhiben la actividad de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, tales como algunos inhibidores de proteasas (principalmente ritonavir, indinavir y amprenavir); antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina; azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol y voriconazol. Las isoenzimas 2B6, 2D6, 2C9 y 1A2, también pueden estar involucrados en el metabolismo hepático de metadona.

Fluoxetina, fluvoxamina y otros fármacos serotoninérgicos pueden aumentar los niveles plasmáticos de metadona.

#### Metadona y prolongación del intervalo QT

El riesgo de metadona de prolongar el intervalo QT puede verse aumentado cuando se administra con medicamentos que producen alteraciones electrolíticas y con aquellos que afectan la conducción cardíaca como antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, disopiramida y procainamida) y de clase III (amiodarona, sotalol); antidepresivos (amitriptilina, maprotilina), antipsicóticos, terfenadina, bepridil, halofantrina, cisaprida, moxifloxacino y esparfloxacino.

#### Fármacos que modifican el pH urinario

Los fármacos que acidifican o alcalinizan la orina pueden alterar la eliminación de metadona, puesto que el aclaramiento de metadona se incrementa a pH ácido y se reduce a pH alcalino.

#### Hierba de San Juan

Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona.

#### Zumo de pomelo

Puede incrementar la biodisponibilidad de metadona debido a una disminución de su metabolismo.

#### Otros fármacos

Metadona puede tener un efecto sobre otros fármacos como consecuencia de la reducción de la motilidad gastrointestinal.

### **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.

No existen datos suficientes acerca de la seguridad en la administración de metadona a mujeres gestantes. Se debe realizar una evaluación cuidadosa del riesgo y del beneficio antes de la administración de metadona a mujeres embarazadas debido a los posibles efectos sobre el feto y el recién nacido, incluyendo depresión respiratoria, bajo peso al nacer, síndrome de abstinencia neonatal y una mayor tasa de muertes fetales. Sin embargo, no se han asociado malformaciones congénitas con metadona.

Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona si se desarrollan síntomas de abstinencia. Se han notificado casos de aumento del aclaramiento de metadona y niveles plasmáticos reducidos durante el embarazo.

Durante el parto existe riesgo de éstasis gástrica y neumonía por aspiración en la madre y sufrimiento fetal. Metadona no debe usarse durante el parto (ver sección 4.3).

### Lactancia

La metadona se excreta en la leche materna en bajos niveles, por lo que sólo se administrará a madres lactantes cuando los beneficios para el lactante superen los posibles riesgos. La lactancia en estas condiciones podría prevenir la aparición de un síndrome de abstinencia por impregnación opiácea intrauterina en el recién nacido. 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, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal. Si es necesario abandonar la lactancia, debería hacerse de forma gradual, ya que un destete brusco podría aumentar los síntomas de abstinencia en el lactante.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8. Reacciones adversas**

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

Algunas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente adopta la postura de decúbito.

Se han descrito las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se han definido según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	No conocida	Se ha informado de casos de trombocitopenia reversible en pacientes dependientes de opioides con hepatitis crónica



<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuentes	Retención de líquidos
	No conocida	Anorexia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Euforia, alucinaciones
	Poco frecuentes	Disforia, farmacodependencia, agitación, insomnio, desorientación, disminución de la libido, confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Sedación, mareo
	Poco frecuentes	Dolor de cabeza, síncope,
	No conocida	Aumento de la presión intracranial (especialmente con dosis altas)
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Visión borrosa, miosis, ojos secos
	No conocida	Nistagmo, estrabismo, agudeza visual reducida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>	Raras	Bradycardia, palpitaciones, prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, especialmente con dosis altas de metadona, parada cardíaca
<b>Trastornos vasculares</b>	Poco frecuentes	Rubor facial, hipotensión
	Raras	Shock
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Poco frecuentes	Edema pulmonar, exacerbación del asma, sequedad nasal, depresión respiratoria, particularmente con dosis altas
	Raras	Parada respiratoria
	No conocida	Síndrome de apnea central del sueño
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Boca seca, glositis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Poco frecuentes	Discinesia del conducto biliar
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	Erupción cutánea transitoria, hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Prurito, urticaria (raramente urticaria)

		hemorrágica), otras erupciones
<b>Trastornos endocrinos</b>	No conocida	Niveles elevados de prolactina con administración a largo plazo, hipoadrenalismo, hipogonadismo
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuentes	Retención urinaria, efecto antidiurético
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Poco frecuentes	Disminución de la potencia sexual, galactorrea, dismenorrea, amenorrea
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de aplicación</b>	Frecuentes	Fatiga, somnolencia
	Poco frecuentes	Edema de las extremidades inferiores, hipotermia, astenia, edema
<b>Pruebas o exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Aumento de peso

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### 4.9. Sobredosis

Las manifestaciones clínicas de una sobredosis consisten en la aparición de depresión respiratoria, caracterizada por disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen ventilatorio, cianosis y respiración de Cheyne-Stokes; somnolencia extrema, que puede evolucionar hacia el estupor y coma; miosis intensa, flaccidez muscular, frialdad cutánea y, en ocasiones, hipotensión y bradicardia. Se han notificado casos de hipoglucemia. Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de metadona. En caso de intoxicación extrema puede aparecer apnea, colapso circulatorio, fallo cardíaco y muerte. El tratamiento consistirá en el restablecimiento de la función ventilatoria adecuada, mediante la instauración de una vía aérea permeable y respiración asistida. Debe administrarse un antagonista opiáceo (naloxona o nalorfina), por vía intravenosa o intramuscular, a dosis similares a las requeridas en la intoxicación morfínica. Puesto que la duración de acción de los antagonistas opiáceos es mucho más corta que la de metadona, éstos deberán administrarse en dosis repetidas, según la evolución clínica. No debe administrarse un antagonista si no existen signos de depresión respiratoria o cardiovascular. Si el diagnóstico es correcto y la depresión respiratoria se debe solamente a la intoxicación por metadona, no está indicado el uso de estimulantes respiratorios. Pueden utilizarse otras medidas de soporte vital y tratamiento sintomático habitual: oxigenoterapia, vasopresores, fluidos intravenosos, etc.

En una persona físicamente dependiente de opiáceos, la administración de una dosis habitual de un antagonista opiáceo le precipitará un síndrome de abstinencia agudo. Si es posible, se debe evitar el uso de antagonistas en este tipo de personas, aunque si debe utilizarse para tratar una depresión respiratoria grave, se debe administrar con mucho cuidado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos usados en dependencia a opioides, código ATC: N07BC02.

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Metadona se absorbe amplia y rápidamente por vía oral, con una  $T_{m\acute{a}x}$  de 1-5 horas. Sufre un metabolismo de primer paso hepático, siendo su biodisponibilidad del 80-90%. Gracias a su marcada lipofilia, metadona se distribuye ampliamente en el organismo, siendo su volumen de distribución de  $4,1 \pm 0,65$  l/kg. Cuando se administra de manera repetida, existe acumulación extravascular de metadona, con concentraciones en hígado, pulmón y riñón mucho mayores que las plasmáticas. Desde los tejidos, que actúan como reservorios de metadona inalterada, el fármaco se libera lentamente hacia el plasma, lo que le confiere una vida media plasmática prolongada, a lo que contribuye también su elevada fijación a proteínas plasmáticas, del orden del 60% al 90%. En el plasma, metadona, se une principalmente a la  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida, lo que hace que en pacientes con cáncer, en los que suele existir un aumento de esta proteína, la fracción libre de metadona sea menor. Metadona se elimina por biotransformación hepática, con formación de dos metabolitos inactivos, y excreción principalmente renal y, en menor medida, fecal. Sólo un 4% de la dosis se elimina inalterada. La velocidad de eliminación aumenta al acidificar la orina. La vida media de eliminación es muy variable (15-60 horas), y muestra considerables diferencias inter-individuales, e incluso intra-individuales. La administración crónica de metadona produce un aumento de su propio metabolismo, debido a autoinducción de los enzimas microsomales hepáticos. La vida media aumenta con la edad.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La  $DL_{50}$  en la rata es de 95 mg/kg por vía oral, mientras que en ratones, por vía intravenosa, la  $DL_{50}$  es de 20 mg/kg.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, dióxido de sílice coloidal y estearato magnésico.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Metasedin 30 mg comprimidos se presenta en blisters de Al/PVC, en envases con 800 comprimidos.

Metasedin 40 mg comprimidos se presenta en blisters de Al/PVC, en envases con 800 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**Esteve Pharmaceuticals, S.A.**

Passeig de la Zona Franca, 109

08038 Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Metasedin 30 mg comprimidos: 62.422

Metasedin 40 mg comprimidos: 62.423

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

Metasedin 30 mg comprimidos: Julio 1999/ Julio 2009

Metasedin 40 mg comprimidos: Julio 1999/ Julio 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2023