

Metadona

Tableta 10 mg



MINSALUD

Fondo Nacional de Estupefacientes



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN



METADONA

Forma farmacéutica: tableta liberación inmediata

Presentación: tableta 10 mg caja x 30 tabletas.

1. Composición cualitativa y cuantitativa (1):

- a. Principio activo: metadona.
- b. Concentración: 10 mg.

2. Forma farmacéutica: tableta de liberación inmediata.

3. Datos clínicos.

a. Indicaciones terapéuticas aprobadas en Colombia (1):

- i. Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo, y para el cual otras opciones de tratamiento son inadecuadas.
- ii. Limitaciones de uso:
 1. Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto de los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción
 2. Reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las alternativas de tratamiento (por ejemplo, analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivas, no son toleradas o no son adecuadas para lograr suficiente control del dolor.
 3. Las tabletas de clorhidrato de metadona no se deben usar para analgesia a necesidad.
- iii. Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina).
- iv. Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

b. Posología:

- i. Las propiedades farmacocinéticas de la metadona y la alta variabilidad interpaciente en la absorción, el metabolismo y la potencia analgésica relativa requieren un enfoque prudente e individualizado para la prescripción.
- ii. El efecto depresor respiratorio máximo de la metadona ocurre más tarde y persiste más tiempo que su efecto terapéutico máximo.
- iii. La exposición repetida hace que la metadona se retenga en el hígado y que luego se libere lentamente, lo que prolonga la duración de la posible toxicidad.
- iv. Las relaciones de conversión equianalgésicas entre la metadona y otros opiáceos no son precisas y variarán dependiendo de los requisitos de opioides previamente usados.
- v. Un alto grado de tolerancia a los opiáceos no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otro tipo.
- vi. Se han reportado fatalidades durante la conversión del tratamiento crónico de dosis altas con otros opiáceos, y durante el inicio del tratamiento de la adicción a opioides en sujetos que anteriormente usaban altas dosis de otros agonistas.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017

Fecha de revisión: 27 noviembre 2017

Fecha de aprobación:



- vii. Se requiere atención especial durante el inicio del tratamiento, durante la conversión de un opioide a otro y durante la titulación de la dosis.
- viii. La metadona tiene un índice terapéutico estrecho y se metaboliza en los citocromos P450 3A4 2B6, 2C19 o 2C9. Se debe usar con precaución, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.
- ix. **Adultos (2–4):**
- x. Dosis y recomendaciones para analgesia:
 - 1. Individualización de la dosis:
 - a. Descontinuar todos los demás opioides.
 - b. Antes de iniciar se debe considerar el tratamiento analgésico previo y el riesgo de adicción, abuso y mal uso.
 - c. La variabilidad interpaciente en la potencia relativa de diferentes productos opioides es sustancial.
 - d. Al convertir de un opioide a metadona, no sobreestime la dosis de metadona ya que es más seguro subestimar la dosis para 24 horas y proporcionar medicamentos de rescate según sea necesario.
 - 2. Dosis de mantenimiento:
 - a. Titular muy lentamente cada 3 a 5 días.
 - b. Sin embargo, debido a la alta variabilidad farmacocinética, algunos pacientes pueden requerir períodos sustancialmente más largos entre aumentos de dosis (hasta 12 días).
 - c. Durante la titulación se debe vigilar de cerca al paciente para determinar cual es el momento adecuado para aumentar la dosis.
 - 3. Terminación de la terapia:
 - a. No suspender bruscamente.
 - b. Reduzca la dosis lentamente disminuyendo de 15 a 50% cada 2 a 4 días.
 - c. Si se desarrollan síntomas de abstinencia, eleve la dosis al nivel anterior y disminuya más lentamente.
 - 4. Dolor moderado a severo:
 - a. Dosis inicial: 2,5 a 10 mg por vía oral cada 8 a 12 horas.
 - b. Se pueden requerir intervalos más cortos para controlar el dolor.
 - c. Puede ser necesaria la administración dosis de rescate de otro analgésico.
 - 5. Dolor moderado a severo que no responde a analgésicos no narcóticos:
 - a. Dosis: 2,5 mg por vía oral cada 8 horas.
 - 6. Dolor severo:
 - a. Dosis inicial: 2,5 mg por vía oral cada 8 a 12 horas.
 - b. Se pueden requerir intervalos más cortos para controlar el dolor.
 - c. Puede ser necesaria la administración dosis de rescate de otro analgésico.



- d. Use la dosis efectiva más baja por el tiempo más corto según los objetivos de tratamiento individuales
- 7. Cambio de terapia en dolor moderado a severo y severo:
 - a. Estas equivalencias no son de dosis equinalgésicas.
 - b. Los factores de conversión sugeridos son solo para la conversión de otro analgésico opioide oral a tabletas de metadona.
 - c. Estos factores de conversión no se pueden usar para convertir la dosis oral de metadona a otro opioide. Hacerlo dará lugar a una sobreestimación de la dosis del nuevo opioide y puede provocar una sobredosis mortal.
 - d. Estimar la dosis de metadona de acuerdo con la equivalencia del opioide previo a morfina oral así:
 - i. Sumar todas las dosis del opioide que recibe el paciente en 24 horas y convertirlas a su equivalente en morfina oral.
 - ii. Equivalencia menor a 100 mg: calcule la dosis diaria total de metadona oral entre el 20% y el 30% de la dosis equivalente de morfina.
 - iii. Equivalencia 100 a 300 mg: dosis de metadona 10 a 20% de la dosis equivalente de morfina.
 - iv. Equivalencia 300 a 600 mg: dosis de metadona 8 a 12% de la dosis equivalente de morfina.
 - v. Equivalencia 600 a 1000 mg: dosis de metadona 5 a 10% de la dosis equivalente de morfina.
 - vi. Equivalencia más de 1000 mg: dosis de metadona 5% de la dosis equivalente de morfina.
 - e. Esta dosis se debe administrar por vía oral dividida en 2 o 3 dosis iguales.
 - f. Para los pacientes con un régimen de más de un opioide, calcule la dosis aproximada de metadona oral para cada opioide y súmelas para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona.
 - g. Para pacientes en tratamiento con combinaciones de analgésicos opioides/no opioides con una relación fija, use solo el componente opioide de estos productos en la conversión.
 - h. La dosis de inicio no debe exceder los 40 mg/día.
 - i. Se pueden requerir intervalos más cortos para controlar el dolor.
 - j. Puede ser necesaria la administración dosis de rescate de otro analgésico.
- xi. Dosis y recomendaciones para tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos:
 - 1. Desintoxicación en pacientes adictos a los opioides:
 - a. Dosis inicial: 20 a 30 mg por vía oral en:

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



- i. Pacientes con signos de síndrome de abstinencia.
 - ii. Sí no hay signos de sedación o intoxicación.
 - b. Dosis de mantenimiento: 5 a 10 mg, 2 horas después de la dosis inicial si se requiere.
 - i. La dosis se debe ajustar cuidadosamente durante la primera semana.
 - ii. El ajuste se hace observando si hay o no signos de abstinencia entre 2 y 4 horas después de administrar la dosis.
 - c. Dosis usual total en el primer día: 40 mg.
 - d. Titular la dosis hasta observar que no hay signos de abstinencia en 24 horas.
 - e. Dosis de mantenimiento usual: 80 a 120 mg/día.
 - f. Interrupción de la terapia: disminuir la dosis en no más del 10% en intervalos de 10 a 14 días
 - 2. Desintoxicación rápida:
 - a. Titular la dosis hasta 40 mg/día por vía oral administrados en 2 a 3 dosis.
 - b. Mantener esta dosis por 2 a 3 días.
 - c. Luego disminuya gradualmente la dosis en intervalos de 1 a 2 días según la respuesta.
 - d. Reduzca la dosis diaria en un 20% en pacientes hospitalizados; en pacientes ambulatorios, disminuya a una menor velocidad.
- xii. Niños (2–4):
- 1. La seguridad y eficacia no han sido estudiadas en niños.
- xiii. Ajuste de dosis en poblaciones especiales:
- 1. Falla renal (2,3):
 - a. La farmacocinética de metadona no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con insuficiencia renal.
 - b. Debido a que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina en un grado variable, se recomienda iniciar la terapia en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos.
 - c. La titulación de la dosis debe hacerse lentamente mientras se controlan cuidadosamente los signos de depresión del sistema nervioso central y respiratorio.
 - 2. Falla hepática (2,3):
 - a. La farmacocinética de metadona no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con insuficiencia hepática.
 - b. La metadona se metaboliza por vías hepáticas; por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar en riesgo de una mayor exposición sistémica después de una dosis múltiple.
 - c. La titulación de la dosis debe hacerse lentamente mientras se controlan cuidadosamente los signos de depresión del sistema nervioso central y respiratorio.
 - 3. Adulto mayor (2):



- a. Se recomienda un enfoque prudente para la selección de la dosis, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.
- c. **Forma de administración:**
 - i. **Administración por vía oral (3,5):**
 1. Administrar con un vaso grande de agua.
 2. Se puede administrar con jugo de manzana.
 - ii. **Administración por sonda (6):**
 1. No se han reportado interacciones con el material de la sonda ni con las fórmulas para nutrición enteral.
 2. Preparación extemporánea:
 - a. **No se recomienda la administración de las tabletas por sonda debido a que no hay estudios de estabilidad relativos a preparaciones extemporáneas.**
 - iii. **Estabilidad (2,3):**
 1. Almacenar a una temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.
 2. Dispense en un recipiente hermético y resistente a la luz.
- d. **Contraindicaciones (1,2,4):**
 - i. La metadona se contraindica en pacientes con:
 1. Depresión respiratoria significativa.
 2. Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación.
 3. Sospecha o conocimiento de íleo paralítico.
 4. Hipertrofia prostática.
 5. Cor pulmonar.
 6. Historia de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxis) a la metadona.
- e. **Advertencias y precauciones especiales de empleo (2,5):**
 - i. Medicamento con alto riesgo de provocar dependencia y abuso; debe usarse con precaución en pacientes con historia de drogadicción y/o enfermedades mentales.
 - ii. Todos los profesionales de la salud deben estar alerta para identificar tempranamente signos de tolerancia, dependencia, mal uso y abuso de esta sustancia.
 - iii. La ingestión accidental conduce a depresión respiratoria que puede ser fatal especialmente en los niños. Este medicamento se debe tener fuera del alcance de los niños.
 - iv. El uso durante el parto y el embarazo provoca síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el neonato. Se debe monitorear y tratar rápidamente para evitar complicaciones e incluso la muerte.
 - v. El uso de alcohol, otros opioides y sedantes-hipnóticos, aumentan el riesgo de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.
 - vi. Las propiedades farmacocinéticas de la metadona y su alta variabilidad entre pacientes hacen que este medicamento se deba formular, titular y administrar lentamente y con precaución. Hay reportes de muertes por intoxicación cuando se inicia el tratamiento, cuando se hace el cambio de terapia en pacientes que consumen crónicamente opioides y cuando se está titulando la dosis.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017

Fecha de revisión: 27 noviembre 2017

Fecha de aprobación:



- vii. El tiempo de eliminación de la metadona es mayor al tiempo de duración del efecto analgésico, se debe esperar efectos adversos hasta algún tiempo después de suspender su uso.
- viii. El riesgo de desarrollar depresión respiratoria y del sistema nervioso central es mayor al inicio y después de cada aumento de dosis, en los pacientes ancianos, los críticamente enfermos, en aquellos con historia de enfermedades pulmonares obstructivas, presión intracraneal elevada, trauma craneoencefálico, cifoscoliosis, obesidad y en los que son intolerantes a los opioides. Se recomienda monitorear de cerca al paciente.
- ix. La metadona prolonga el intervalo QT; se ha reportado la aparición de arritmias que ponen en riesgo la vida del paciente o que le causan la muerte (torsades de pointes). Se recomienda vigilancia.
- x. La metadona reduce la presión arterial además de inducir arritmias supraventriculares; debido a esto, su uso debe ser monitoreado de cerca en pacientes con historia de falla cardíaca, arritmias, hipotensión y otras enfermedades cardiovasculares.
- xi. Los pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesiones en la cabeza o problemas de conciencia pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂. La metadona puede reducir el impulso respiratorio y la retención de CO₂ resultante pueden aumentar aún más la presión intracraneal. Monitoree a estos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al iniciar la terapia. Los opiáceos pueden comprometer el curso clínico en un paciente con una lesión en la cabeza; evite el uso en pacientes con problemas de conciencia o coma.
- xii. Los pacientes con historia de enfermedad de Addison, hipotiroidismo o mixedema, obstrucción uretral e hiperplasia prostática tienen mayor riesgo de toxicidad. Se recomienda usar dosis menores y hacer seguimiento cercano.
- xiii. El uso en pacientes que van a ser o fueron sometidos a cirugías abdominales debe ser cauteloso, debido al aumento de riesgo de íleo paralítico y obstrucciones gastrointestinales.
- xiv. En pacientes con falla hepática y/o renal severas, se debe reducir la dosis para evitar efectos tóxicos.
- xv. Los pacientes con antecedentes de asma y alergias respiratorias son más propensos a presentar reacciones anafilácticas a la administración de opioides.
- xvi. Los pacientes epilépticos o con historia de convulsiones tienen riesgo de que se empeore su condición. Se recomienda monitoreo.
- xvii. Suspender la terapia abruptamente puede producir síndrome de abstinencia.
- xviii. Evitar el uso en pacientes con shock circulatorio.
- xix. Síndrome serotoninérgico con uso concomitante de fármacos serotoninérgicos: se han reportado casos de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, durante el uso concomitante de metadona con fármacos serotoninérgicos.
 - 1. Los fármacos serotoninérgicos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, fármacos que afectan el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO, tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos o la enfermedad de Parkinson, como otros (linezolid y azul de metileno intravenoso)).

2. Esto puede ocurrir dentro del rango de dosificación recomendado.
3. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial inestable, hipertermia), aberraciones neuromusculares (hiperreflexia, incoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).
4. La aparición de los síntomas generalmente ocurre dentro de algunas horas a unos pocos días de uso concomitante, pero puede ocurrir más tarde que eso.
5. Interrumpir metadona si se sospecha síndrome serotoninérgico.

f. **Abuso, dependencia y tolerancia:**

i. **Abuso (2,3,7):**

1. Todos los pacientes tratados con opiáceos requieren una monitorización cuidadosa de los signos de abuso y adicción, ya que el uso de productos analgésicos opioides conlleva el riesgo de adicción incluso bajo un uso médico adecuado. El abuso de medicamentos recetados es el uso intencional no terapéutico de un medicamento recetado, aunque sea una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos gratificantes.
2. La drogadicción es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que se desarrollan después del uso repetido de sustancias e incluye un fuerte deseo de tomar el medicamento, dificultades para controlar su uso, persistencia en su uso a pesar de las consecuencias dañinas, una mayor prioridad dada al consumo de drogas que a otras actividades y obligaciones, mayor tolerancia, y a veces un retiro físico.
3. El comportamiento de "búsqueda de drogas" es muy común en adictos y drogadictos. Las tácticas de búsqueda de drogas incluyen llamadas de emergencia o visitas cerca del final de las horas de oficina, negativa a someterse a un examen apropiado, prueba o referencia, "pérdida" repetida de prescripciones, manipulación de recetas y renuencia a proporcionar registros médicos previos o información de contacto de otros médicos tratantes.
4. La visita a diferentes médicos para obtener recetas adicionales es común entre los drogadictos y personas que sufren de adicción no tratada.
5. El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



6. La adicción puede no ir acompañada de tolerancia concurrente y síntomas de dependencia física. Lo contrario es también cierto.
7. El abuso de opiáceos puede ocurrir en ausencia de una verdadera adicción y se caracteriza por el uso indebido de medicamentos, usualmente con propósitos no médicos, y, a menudo, en combinación con otras sustancias psicoactivas.
8. Se recomienda seguir un registro cuidadoso de las prescripciones emitidas por paciente; este registro debe por lo menos incluir cantidad, frecuencia de uso y durante cuánto tiempo se tiene planeado administrar el tratamiento.
9. Esta tableta está diseñada solo para uso oral y no es estéril. No debe ser usada por vía intravenosa; hacerlo aumenta el riesgo de enfermedades infecciosas.
10. El abuso de medicamentos intravenosos se asocia con la transmisión de enfermedades infecciosas como la hepatitis y el VIH.
11. Con el abuso intravenoso, los ingredientes inactivos de las tabletas pueden producir necrosis tisular local, infección, granulomas pulmonares, embolia, muerte, aumento del riesgo de endocarditis y lesión valvular cardíaca.
12. El abuso representa riesgo de sobredosis y muerte. El riesgo aumenta si hay abuso simultáneo de alcohol y otras sustancias.
13. La evaluación adecuada y periódica del paciente, las prácticas adecuadas de prescripción, dispensación, seguimiento y almacenamiento son medidas que ayudan a limitar el abuso de opioides.
14. Los bebés nacidos de madres que dependen físicamente de los opioides también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultad respiratoria y síntomas de abstinencia.

ii. Dependencia (2,3,7):

1. La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opioides para mantener la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad u otros factores externos).
2. La dependencia física se manifiesta como abstinencia después de la interrupción brusca de un fármaco o tras la administración de un antagonista.
3. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante la terapia opioide crónica.
4. La abstinencia de opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos los siguientes:
 - a. Inquietud.
 - b. Lagrimeo.
 - c. Rinorrea.
 - d. Bostezos.
 - e. Sudoración.
 - f. Escalofrío.
 - g. Mialgias.
 - h. Midriasis.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017

Fecha de revisión: 27 noviembre 2017

Fecha de aprobación:

- i. Irritabilidad.
 - j. Ansiedad.
 - k. Dolor de espalda.
 - l. Dolor en las articulaciones.
 - m. Debilidad.
 - n. Calambres abdominales.
 - o. Insomnio.
 - p. Náusea.
 - q. Anorexia.
 - r. Vómito.
 - s. Diarrea.
 - t. Aumento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.
 - u. Aumento de la temperatura.
 - v. Reacciones vasomotoras.
5. Los síntomas del síndrome de abstinencia comienzan generalmente a las pocas horas alcanzando un máximo a las 36 a 72 horas y remitiendo gradualmente después.
6. En general, los opioides no deben suspenderse abruptamente.
- g. **Interacciones relevantes con otros medicamentos, con alimentos, con fitoterapéuticos y otras sustancias:**
 - i. **Interacciones con medicamentos (2–4):**
 1. La metadona tiene un índice terapéutico estrecho y se metaboliza en los citocromos P450 3A4 2B6, 2C19 o 2C9. Se debe usar con precaución en pacientes que consuman concomitantemente medicamentos que inhiban estas isoenzimas (así lo hagan débilmente).
 2. Analgésicos opiáceos. la administración de agonistas opiáceos puede producir una potenciación de la depresión respiratoria y del sistema nervioso central e hipotensión, particularmente en pacientes ancianos. Sin embargo, la administración de buprenorfina o pentazocina puede precipitar síntomas de abstinencia en un paciente adicto a metadona.
 3. Antagonistas opiáceos:
 - a. Naloxona antagoniza la depresión respiratoria y del sistema nervioso central y el efecto analgésico de metadona.
 - b. La administración de naltrexona a un paciente adicto a metadona precipita rápidamente la aparición de síntomas de abstinencia prolongados.
 4. 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.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



5. Alcohol y fármacos depresores del Sistema Nervioso Central. El alcohol potencia el efecto sedante de metadona, pudiendo producir hipotensión y depresión respiratoria graves. En pacientes que estén recibiendo otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, hipnóticos y otros fármacos sedantes del sistema nervioso central, metadona se utilizará con precaución, reduciendo la dosis si fuera necesario, ya que existe riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda o coma.
 6. Rifampicina y fenitoína: la administración concomitante de rifampicina o fenitoína u otros inductores de los enzimas hepáticos puede dar lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de metadona, pudiendo desencadenar un síndrome de abstinencia.
 7. Fluoxetina: la fluoxetina y otros fármacos serotoninérgicos pueden aumentar los niveles plasmáticos de metadona.
 8. 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.
 9. El aclaramiento de metadona disminuye 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 troleandromicina; azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol.
 10. El riesgo de metadona de prolongar el 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 esparfloxacin.
- ii. **Interacciones con alimentos (2):**
1. El uso simultáneo de metadona y jugo de pomelo puede resultar en una mayor exposición a la metadona debido a la disminución de la eliminación de todos los enantiómeros.
- h. **Poblaciones especiales.**
- i. **Embarazo (3,8):**
1. El uso de metadona en esta población es exclusivo para el tratamiento de la adicción a la heroína.
 2. No se han observado un aumento en la incidencia de defectos congénitos asociados a su uso. Sin embargo, dado que este tipo de pacientes consumen una amplia variedad de sustancias, no es posible separar completamente los efectos que pueden estar asociados a la metadona y/o a otras sustancias.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



3. Los principales problemas relacionados con el uso de este medicamento en esta población son el síndrome de abstinencia neonatal y el bajo peso al nacer.
4. Las mujeres embarazadas en programas de mantenimiento con metadona pueden tener una incidencia reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal en comparación con las mujeres que usan drogas ilícitas.
5. La adicción a opiáceos no tratada en el embarazo se asocia con resultados obstétricos adversos y riesgo de uso de opiáceos ilícitos continuado o recurrente. Estos riesgos deben considerarse en las mujeres tratadas con metadona para el tratamiento de mantenimiento de la adicción a los opioides.

ii. **Lactancia (2,3,8):**

1. En base a dos estudios en 22 mujeres que amamantaron mientras estaban en tratamiento de mantenimiento con metadona, esta estuvo presente en niveles bajos en la leche humana y no mostró reacciones adversas en los lactantes amamantados.
2. Los beneficios de salud y desarrollo de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de metadona y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado a partir del medicamento o de la condición materna subyacente.
3. Se debe aconsejar a las mujeres que están amamantando y que toman metadona que vigilen al bebé para detectar un aumento de la somnolencia y dificultad para respirar.
4. En un estudio de doce mujeres que amamantaron mientras estaban en tratamiento de mantenimiento con dosis orales de metadona de 20 a 80 mg/día, se encontraron concentraciones de metadona de 39 a 232 µg/L en la leche.
 - a. Basado en un consumo promedio de leche de 150 mL/kg/día, un bebé consumiría aproximadamente 17,4 µg/kg/día, que es aproximadamente del 2 al 3% de la dosis materna oral.
 - b. La metadona se ha detectado en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos bebés cuyas madres estaban tomándola.
 - c. Ha habido casos raros de sedación y depresión respiratoria en bebés expuestos a la metadona a través de la leche materna.

iii. **Pediatría (2–4):**

1. La seguridad y eficacia no han sido estudiadas en niños.

iv. **Adulto mayor (2,3):**

1. Los estudios clínicos de la metadona no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente en comparación con los sujetos más jóvenes.
2. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



3. Los pacientes de edad avanzada (65 años o más) pueden tener una mayor sensibilidad a la metadona.
4. En general, se debe tener precaución cuando se use en un paciente anciano, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.
- v. **Falla renal (2,3):**
 1. La farmacocinética de metadona no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con insuficiencia renal.
 2. Debido a que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina en un grado variable, se recomienda iniciar la terapia en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos.
- vi. **Falla hepática (2,3):**
 1. La farmacocinética de metadona no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con insuficiencia hepática.
 2. La metadona se metaboliza por vías hepáticas; por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar en riesgo de una mayor exposición sistémica después de una dosis múltiple.
- i. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**
 - i. Incluso cuando se administra a las dosis prescritas, puede modificar la velocidad con la que el paciente reacciona a los estímulos; de tal manera que la capacidad de conducir o manejar maquinaria puede estar disminuida, en mayor medida si se administra concomitantemente con alcohol o depresores del SNC.
- j. **Efectos adversos:**
 - i. **Serios (2):**
 1. Cardiovasculares: disminución del flujo sanguíneo, prolongación del intervalo QT, torsades de pointes.
 2. Endocrino-metabólicos: hipoglicemia.
 3. Respiratorios: acidosis respiratoria, paro respiratorio, depresión respiratoria.
 4. Otros: dependencia, síndrome de abstinencia neonatal.
 - ii. **Comunes (2):**
 1. Cardiovasculares: hipotensión.
 2. Dermatológicos: sudoración.
 3. Gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, vómito.
 4. Neurológicos: astenia, mareo, somnolencia, aturdimiento.
- k. **Sobredosis:**
 - i. **Síntomas (3,7):**
 1. La sobredosis aguda con metadona puede manifestarse por:
 - a. Depresión respiratoria.
 - b. Somnolencia que progresa al estupor o coma.
 - c. Flacidez del músculo esquelético.
 - d. Piel fría y pegajosa.
 - e. Pupilas contraídas.
 - f. En algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias, ronquidos atípicos y muerte.



2. En situaciones de sobredosis se puede observar midriasis marcada en lugar de miosis
3. En sobredosis grave, particularmente por vía intravenosa, pueden aparecer apnea, colapso circulatorio, paro cardíaco y muerte.

ii. **Tratamiento (3,7):**

1. La primera medida es el restablecimiento de la vía aérea y el inicio de ventilación asistida o controlada.
2. Las medidas de apoyo (incluido el oxígeno y los vasopresores) deben emplearse en el tratamiento del shock circulatorio y el edema pulmonar que acompañan a la sobredosis.
3. Si el paciente presenta paro cardíaco o arritmias puede requerir masaje cardíaco o desfibrilación.
4. La eliminación o evacuación del contenido gástrico puede ser necesaria para eliminar el fármaco no absorbido. Antes de intentar el vaciamiento gástrico o la administración de carbón activado, se debe haber asegurado la vía aérea.
5. Los antagonistas opioides puros, tipo naloxona, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de la sobredosis de opiáceos.
6. Se espera que la duración de la reversión sea menor que la duración de la acción de la metadona; por lo tanto, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente hasta que la respiración espontánea se restablezca.
7. Si la respuesta a los antagonistas opioides es subóptima o muy breve, se debe administrar un antagonista adicional según lo indique el fabricante del producto.
8. Los antagonistas opioides no deben administrarse en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a una sobredosis de metadona.
9. Dichos agentes deben usarse con precaución en personas sospechosas de ser físicamente dependientes de metadona. En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar síndrome de abstinencia aguda. La gravedad de los síntomas de abstinencia dependerá del grado de dependencia física y la dosis del antagonista administrado.
10. El uso de un antagonista opioide debe reservarse para los casos en que dicho tratamiento sea claramente necesario.
11. Si es necesario tratar la depresión respiratoria grave en el paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe iniciarse con cuidado y valorarse con dosis más pequeñas de lo normal.

4. **Propiedades farmacológicas:**

a. **Propiedades farmacodinámicas (2,3):**

- i. La metadona es un mu-agonista; un opioide sintético con múltiples acciones cualitativamente similares a las de la morfina, la más prominente de las cuales involucra al sistema nervioso central y órganos compuestos de músculo liso.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



- ii. Los principales usos terapéuticos de la metadona son la analgesia y la desintoxicación o el mantenimiento de la adicción a los opiáceos.
- iii. El síndrome de abstinencia de metadona, aunque es cualitativamente similar al de la morfina, difiere en que el inicio es más lento, el curso es más prolongado y los síntomas son menos graves.
- iv. Algunos datos también indican que la metadona actúa como un antagonista en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Se desconoce la contribución del antagonismo del receptor NMDA a la eficacia de la metadona.
- v. **Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) (3):**
 - 1. La metadona produce depresión respiratoria por efecto directo en los centros respiratorios del tallo cerebral.
 - 2. La depresión respiratoria implica una reducción en la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tallo cerebral tanto a los aumentos en la tensión del dióxido de carbono como a la estimulación eléctrica.
 - 3. La metadona causa miosis, incluso en la oscuridad total.
 - 4. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis de opioides, pero no son patognomónicas. Se puede observar midriasis marcada en lugar de miosis debido a la hipoxia en situaciones de sobredosis.
 - 5. Se ha demostrado que algunos antagonistas del receptor NMDA producen efectos neurotóxicos en animales.
- vi. **Efectos en el tracto gastrointestinal y en otro músculo liso (3):**
 - 1. La metadona causa una reducción en la motilidad asociada con un aumento en el tono del músculo liso en el antro del estómago y el duodeno.
 - 2. La digestión de los alimentos en el intestino delgado se retrasa y las contracciones de propulsión disminuyen.
 - 3. Las ondas peristálticas propulsoras en el colon disminuyen, mientras que el tono puede aumentar hasta el punto de espasmo, lo que produce estreñimiento.
 - 4. Otros efectos inducidos por opioides pueden incluir una reducción de las secreciones biliares y pancreáticas, espasmo del esfínter de Oddi y elevaciones transitorias de la amilasa sérica.
- vii. **Efectos en el sistema cardiovascular (3):**
 - 1. La metadona produce vasodilatación periférica que puede provocar hipotensión ortostática o síncope, manifestaciones de liberación de histamina y/o vasodilatación periférica que pueden incluir prurito, sofocos, ojos rojos y sudoración y/o hipotensión ortostática.
- viii. **Sistema endocrino (3):**
 - 1. Los agonistas opiáceos han demostrado tener una variedad de efectos sobre la secreción de hormonas.
 - 2. Los opioides inhiben la secreción de ACTH, cortisol y hormona luteinizante (LH) en humanos.
 - 3. También estimulan la prolactina, la secreción de hormona de crecimiento (GH) y la secreción pancreática de insulina y glucagón en humanos y otras especies, ratas y perros.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



4. Se ha demostrado que la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es inhibida y estimulada por los opioides.
 5. El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal, lo que lleva a una deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como baja libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad.
 6. El papel causal de los opioides en el síndrome clínico de hipogonadismo es desconocido porque los diversos factores estresantes médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no se han controlado adecuadamente en los estudios realizados hasta la fecha.
- ix. **Sistema inmune (3):**
1. Se ha demostrado que los opioides tienen una variedad de efectos sobre los componentes del sistema inmune en modelos in vitro y animales.
 2. En general tiene efectos inmunosupresores.
 3. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.
- b. **Propiedades farmacocinéticas (2,5):**
- i. **Absorción:**
 1. Biodisponibilidad: 36 a 100%.
 - ii. **Distribución:**
 1. Atraviesa la placenta.
 2. Aparece en la leche materna.
 3. Unión a proteínas: 85 a 90%.
 4. Volumen de distribución:
 - a. Niños: 7,1+/-2,5 L/kg.
 - b. Adultos: 6,1+/-2,4 L/kg.
 - iii. **Metabolismo:**
 1. Hepático: extensivo a través de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6.
 2. Metabolito mayor: 2-etiliden-1, 5-dimetil-3, 3-difenilpirrolideno (EDDP); inactivo.
 3. Sustrato de CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C19 (primario); CYP2C9 y CYP2D6 (menor).
 - iv. **Eliminación:**
 1. Bilis: algo.
 2. Fecal: principalmente como metabolitos.
 3. Renal: principalmente como metabolitos.
 4. Aclaramiento renal: de 2,9 a 15,6 mL/min.
 5. Depuración corporal total:
 - a. 1,4 a 126 L/h.
 - b. 0,37 L/h/kg (recién nacidos).
 - v. **Vida media:**
 1. Puede prolongarse cuando el pH es alcalino.
 2. Niños: 19 +/- 14 horas (rango 4 a 62 horas).
 3. Adultos: 35 +/- 22 horas (rango 9 a 87 horas).
 - vi. **Tiempo para inicio de la acción:** 30 a 60 minutos.
 - vii. **Duración del efecto:**
 1. 6 a 8 horas.
 2. Después de dosis repetidas: 22 a 48 horas.



- viii. No se ha establecido la efectividad de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal para aumentar la eliminación de la metadona.

5. Información del contexto local.

- a. La Guía de Práctica Clínica del recién nacido prematuro, recomienda (9):
 - i. Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos dolorosos o molestos en el recién nacido:
 1. Cuando se espera dolor o discomfort intenso, como en el caso de dolor postoperatorio, se deben utilizar medicamentos sistémicos no opiáceos (acetaminofén, ketamina) u opiáceos (morfina o fentanilo), balanceando riesgos y beneficios en cada caso. Recomendación fuerte a favor de la intervención.
 2. Para el dolor o discomfort asociado con la ventilación mecánica, se debe utilizar sedación y analgesia, preferiblemente con opiáceos. Recomendación fuerte en favor de la intervención
- b. La Guía de Práctica Clínica del recién nacido sano, recomienda (10):
 - i. Se recomienda no suspender la lactancia materna cuando se usan los siguientes medicamentos a dosis habituales, pero debe observarse siempre al recién nacido:
 1. Analgésicos: acetaminofén, ácido acetil salicílico e Ibuprofeno y dosis ocasionales de morfina. Recomendación fuerte en contra de la intervención (suspensión de la lactancia materna).
- c. La Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide (11):
 - i. No se sugiere el uso de terapia combinada (AINEs, paracetamol, opioides débiles, opioides fuertes o neuro modulares) para el manejo del dolor, en pacientes con Artritis Reumatoide. Recomendación débil en contra.
 - ii. El manejo analgésico en los pacientes con Artritis Reumatoide sin control o para la mejoría del dolor con la terapia de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se debe individualizar teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales de la pirámide analgésica.
- d. La Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil (12):
 - i. No se recomienda el uso de terapia combinada para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. Recomendación fuerte en contra.

6. Datos farmacéuticos:

- a. **Lista de excipientes:**
 - i. Lactosa monohidrato
 - ii. Celulosa microcristalina
 - iii. Dióxido de silicio coloidal
 - iv. Estearato de magnesio
- b. **Incompatibilidades (4):**
 - i. No se han descrito.
- c. **Tiempo de vida útil determinado en el registro sanitario (1):** 24 meses.
- d. **Precauciones especiales de conservación (3):**
 - i. Almacenar a una temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



e. **Naturaleza y contenido del envase:**

- i. Blister de PVC (Polivinil cloruro) transparente con cierre de aluminio impreso.

f. **Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso:**

- i. Todos los opioides son susceptibles de desviación y uso indebido por parte del público en general y de los trabajadores de la salud.
- ii. En los casos de cambio de terapia o muerte del paciente, si existen sobrantes del medicamento entregado al paciente, estos deben ser devueltos al punto de dispensación en que fueron recibidos o depositados en un Punto Azul para su disposición final; se puede ubicar un punto azul cercano mediante el buscador disponible en la página web de Punto Azul: <http://puntoazul.com.co/donde-estamos-3/>.
- iii. Para su destrucción según las normas establecidas para este fin en el país y debe informar al FRE mediante el acta de destrucción.
- iv. El Fondo Nacional de Estupefacientes y los Fondos Rotatorios de Estupefacientes (FRE) de las Secretarías, Institutos y/o Direcciones Departamentales de Salud, son los únicos entes autorizados para avalar la destrucción de medicamentos de control especial vencidos, averiados, parcialmente utilizados o sobrantes que sean generados cualquier establecimiento farmacéutico (laboratorios, droguerías, farmacias, hospitales, clínicas, etc.), como por el paciente. El responsable de estos medicamentos debe seguir la legislación vigente para programar con los FRE o el FNE la destrucción de los mismos.
- v. Estos medicamentos deben ser destruidos por una entidad avalada por la Secretaría del Medio Ambiente, bajo la inspección directa de un funcionario del Fondo Nacional de Estupefacientes o del respectivo FRE.

7. **Titular del registro sanitario:** Grünenthal colombiana S.A.

8. **Número del registro sanitario:** INVIMA 2016M-0006263-R1.

9. **Fecha del primer registro sanitario/renovación:**

10. **Bibliografía:**

1. INVIMA Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas.
2. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
3. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/>
5. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration & Extemporaneous Preparations [Internet]. Lexi-Comp; 2010. (Lexi-Comp's drug reference handbooks). Available from: <https://books.google.com.co/books?id=SjnLSAAACAAJ>
6. White R, Bradnam V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. Pharm Press. 2007;569.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	



7. Sean S E. Martindale. The complete drug reference. 36th ed. Britain T royal pharmaceutical society of G, editor. London; 2009. 3694 p.
8. Briggs GG, Freeman RK YSD in P and LARG to F and NR [Internet]. LW& W 2011 [cited 2015 A 27]. 1703 p. A from: <https://books.google.com/books?id=OlgTE4aynrMC&pgis=>. Drugs in pregnancy and lactation.
9. Guía Colombiana de práctica clínica del recién nacido prematuro [Internet]. [cited 2015 Sep 25]. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/prematuros/GPC_Completa_Premat.pdf
10. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido sano. 2013. 358 p.
11. Colombia. Guía de Práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide [Internet]. Bogotá; 2014. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Artritis Reumatoidea/GPC AR PROFESIONALES DE LA SALUD-1](http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Artritis_Reumatoidea/GPC_AR_PROFESIONALES_DE_LA_SALUD-1).
12. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias C, Centro Nacional de Investigación en Tecnologías en Salud C. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil [Internet]. GPC. 2014. Ava.

Fecha de elaboración: 03 noviembre 2017	Fecha de revisión: 27 noviembre 2017
Fecha de aprobación:	