DISPOSICIÓN N° 4790

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, **07 DE JULIO DE 2014.-**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0001-000285-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 4790

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 4790

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial METADONA CLORHIDRATO LIF y nombre/s genérico/s METADONA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 21/05/2014 15:01:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 21/05/2014 15:01:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/06/2013 14:55:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF - 21/05/2014 15:01:53.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 4790

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0001-000285-13-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

METADONA CLORHIDRATO LIF

METADONA CLORHIDRATO 5 mg y 10 mg

COMPRIMIDOS

Advertencia:

Mantener este y todo medicamento fuera del alcance de los niños.

No tome una dosis mayor o modifique la frecuencia a la indicada por el médico. Esto puede producir una sobredosis y posible muerte.

Los comprimidos de Metadona Clorhidrato LIF son blancos, lisos, sin colores, sin abolladuras ni roturas. Si alguno de los comprimidos que usted posee no cumple con estas características no lo consuma. Comuníquese con el laboratorio al teléfono +54 0342 457 3231/9233 Fax Interno, Directora Técnica Farmacéutica María Cecilia Selis.

Lea la información para el paciente que viene con Metadona Clorhidrato LIF antes de tomarlo y cada vez que reciba una nueva receta. Es posible que haya nueva información. Este folleto no reemplaza la consulta con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento. Comparta la información importante en este prospecto con los miembros de su grupo familiar.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de Metadona Clorhidrato LIF?

Metadona Clorhidrato LIF puede causar problemas respiratorios potencialmente mortales que pueden conducir a la muerte. Estos problemas son más probables que ocurran cuando alguien que no tome opioides ingiera este medicamento.

Los problemas respiratorios que suceden al tomar Metadona Clorhidrato LIF pueden no suceder inmediatamente después de su dosis.

Los problemas respiratorios pueden suceder un tiempo después de haber tomado la dosis o incluso después de que el dolor regresara.

Es muy importante que se tome Metadona Clorhidrato LIF exactamente como su médico le ha recetado.

Hable con su médico acerca de su dolor. Su médico puede decidir si su dosis Metadona Clorhidrato LIF necesita ser modificada.

¿Qué Es Metadona LIF?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Metadona Clorhidrato LIF es un medicamento recetado que contiene la metadona, que es un narcótico para el dolor similar a la morfina.

Evite el robo y el mal uso.

Mantenga los comprimidos de Metadona Clorhidrato LIF en un lugar seguro para protegerlo contra robos.

Nunca le dé Metadona Clorhidrato LIF a nadie más, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicar e incluso causar la muerte.

Vender o regalar este medicamento es peligroso y contra la ley.

Metadona Clorhidrato LIF se utiliza:

Para tratar el dolor moderado a severo en personas que no responden al dolor con medicamentos distintos a los opioides.

Quiénes no deben tomar Metadona LIF?

No tome Metadona Clorhidrato LIF si: tiene

· asma severa o problemas pulmonares graves.

· bloqueo u obstrucción en sus intestinos.

· alergia a la metadona o cualquier otro ingrediente en Metadona Clorhidrato LIF.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar a tomar Metadona Clorhidrato LIF?

Metadona Clorhidrato LIF puede no ser adecuado para usted. Antes de iniciar Metadona Clorhidrato LIF, dígale a su médico acerca de todas sus condiciones médicas y mentales, incluyendo un historial de abuso de drogas, alcohol, adicción y todo otro medicamento que este tomando.

Dígale a su médico si usted:

· está embarazada o planea quedar embarazada. Metadona Clorhidrato LIF puede perjudicar a su bebé antes de nacer.

· si está amamantando. Metadona Clorhidrato LIF pasa a través de la leche materna y puede hacerle daño a su bebé. Usted debe optar por utilizar Metadona Clorhidrato LIF o amamantar, pero no ambos.

¿Cómo debo tomar Metadona LIF?

· Tome Metadona Clorhidrato LIF exactamente según lo prescrito. Siga las instrucciones de su médico exactamente. Su médico puede cambiar su dosis dependiendo de sus reacciones al medicamento. No cambie su dosis a menos que su

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

médico se lo indique. No tome una dosis mayor de Metadona Clorhidrato LIF, ni tampoco más seguido que lo prescrito. Esto puede llevar a una sobredosis y posiblemente serias complicaciones que en algunos casos pueden producir la muerte.

· Si usted toma demasiado Metadona Clorhidrato LIF o sobredosis, llame al 911 o al número local de emergencias enseguida.

· Revise sus condiciones médicas regularmente con su médico para determinar si todavía necesita Metadona Clorhidrato LIF, o si la dosis debe ser ajustada.

Interrumpciòn del tratamiento con Metadona Clorhidrato LIF .

Pregúntele a su médico para obtener instrucciones sobre cómo detener este medicamento lentamente para evitar síntomas molestos. Usted no debe dejar de tomar Metadona Clorhidrato LIF todos a la vez si ha estado tomando durante más de unos pocos días.

· Informe a todos los profesionales de la salud que lo atienda que usted toma Metadona Clorhidrato LIF.

· Después de suspender el tratamiento con Metadona Clorhidrato LIF, descarte los comprimidos no utilizados por el inodoro.

¿Qué debo evitar mientras esté tomando Metadona Clorhidrato LIF?

· No conducir, manejar maquinaria pesada, o hacer otras actividades peligrosas posibles hasta que usted sepa cómo Metadona LIF le afecta. Metadona Clorhidrato LIF puede causar sueño. Pregúntele a su médico cuando puede usted hacer estas actividades.

· No beba alcohol mientras esté usando Metadona Clorhidrato LIF. Se puede aumentar la probabilidad de tener efectos secundarios peligrosos.

· No tome otros medicamentos con Metadona Clorhidrato LIF sin antes consultar con su médico.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de Metadona Clorhidrato LIF?

· Metadona Clorhidrato LIF puede causar problemas respiratorios y cardíacos que pueden conducir a la muerte Consulte " ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Metadona Clorhidrato LIF?"

· Llame a su médico o busque atención médica de inmediato si tiene: dificultad para respirar, somnolencia extrema y la respiración se ralentiza, respiración superficial lenta (poco movimiento del pecho al respirar), pulso cardiaco rápido o lento. Si se siente débil , muy mareado , confundido, tiene palpitaciones (latidos del corazón irregulares) o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cualquier otro síntoma inusual.

Estos pueden ser síntomas de que ha tomado demasiado (sobredosis de) Metadona Clorhidrato LIF o la dosis es demasiado alta para usted. También pueden ser síntomas de una reacción grave del corazón .Estos síntomas pueden conducir a problemas graves o la muerte si no se trata de inmediato.

· Metadona Clorhidrato LIF puede causar que su presión arterial baje. Esto puede hacer que se sienta mareado si se levanta demasiado rápido después de estar sentado o acostado.

· Metadona Clorhidrato LIF puede causar dependencia física. No deje de tomar Metadona Clorhidrato LIF o cualquier otro opioide sin antes consultar con su médico. Usted podría presentar síntomas de abstinencia porque su cuerpo se ha acostumbrado a estos medicamentos. Hable con su médico acerca de ir lentamente parando con la Metadona Clorhidrato LIF para evitar enfermarse con los síntomas de abstinencia

La dependencia física no es el mismo que adicción a las drogas.

· Para los pacientes que utilizan Metadona Clorhidrato LIF para el tratamiento del dolor, existe la posibilidad de abuso o adicción con Metadona Clorhidrato LIF. La posibilidad es mayor si usted es o ha sido adicto o ha abusado a otros medicamentos, drogas ilegales o alcohol, o si usted tiene antecedentes de problemas mentales.

Algunos efectos secundarios comunes de Metadona Clorhidrato LIF son aturdimiento, mareos, somnolencia, náuseas, vómitos y sudoración. Otros efectos secundarios incluyen debilidad, dolor de cabeza, estreñimiento, picazón, y sequedad de boca.

Hable con su médico acerca de cualquier efecto secundario que a usted o que no desaparece molestan.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Metadona Clorhidrato LIF. Para obtener una lista completa, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cómo debo almacenar Metadona Clorhidrato LIF?

· Mantenga Metadona Clorhidrato LIF en un lugar seguro lejos de los niños. El uso accidental de un niño es una emergencia médica que puede resultar en la muerte. Si un niño toma accidentalmente Metadona Clorhidrato LIF, debe obtener ayuda de emergencia de inmediato.

· Mantenga siempre Metadona Clorhidrato LIF en un lugar seguro para

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

proteger contra el robo.

· Deseche los comprimidos de Metadona Clorhidrato LIF restante no utilizados tan pronto pueda. Los comprimidos no utilizados deben tirarse al inodoro.

CONSERVACION: conservar a temperatura ambiente controlada entre 15°C a 30 ° C. Mantener el envase firmemente tapado; proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante la duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Industrial Farmacéutico Sociedad del Estado **LIF SE.**

French 4950 ,Sante Fe, Provincia de Santa Fe. República Argentina.

Teléfono +54 0342 457 3231/9233 Fax Interno 15.

Directora Técnica Farmaceutica María Cecilia Selis

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

SELIS Maria Cecilia
Directora Técnica
LABORATORIO INDUSTRIAL
FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO
30-70761871-6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE

Metadona Clorhidrato LIF
Metadona Clorhidrato

Comprimidos

Industria Argentina

Estupefaciente Lista I

Venta Bajo Receta Oficial.

Fórmula Cualicuantitativa

Metadona Clorhidrato LIF 5 mg

Metadona Clorhidrato 5 mg. Excipientes: Croscaramelosa sódica 5 mg, Celulosa Microcristalina PH200 112.5 mg, Estearato de magnesio 2.5 mg

Metadona Clorhidrato LIF 10 mg

Metadona Clorhidrato 10 mg. Excipientes: Croscaramelosa sódica 5 mg, Celulosa Microcristalina PH200 107.5 mg, Estearato de magnesio 2.5 mg

Acción terapéutica Analgésico Opioide Código ATC N02AC52

Indicaciones:

1) Para el tratamiento del dolor moderado a severo que no responde a analgésicos No-Opioides.
2) Para el tratamiento de detoxificación en la adicción a narcóticos
3) Para mantenimiento temporario en casos de adicción a narcóticos

Características Farmacológicas

Acción Farmacológica:

Clorhidrato de metadona es un agonista mu; un analgésico opioide sintético con múltiples acciones cualitativamente similares a los de la morfina, la más destacada de las cuales implica el sistema nervioso central y órganos compuestos de músculo liso. Los principales usos terapéuticos para la metadona son la analgesia y para la desintoxicación o mantenimiento en la adicción a opiáceos. El síndrome de abstinencia de metadona, aunque cualitativamente similar a la de la morfina, difiere en que el inicio es más lento, el curso es más prolongado, y los síntomas son menos severos.

Algunos de los datos también indican que el clorhidrato de metadona actúa como un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Actualmente se desconoce si el antagonismo de los receptores NMDA posee algún rol en la eficacia de la metadona.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Farmacocinética:

- Absorción:

Después de la administración oral, la biodisponibilidad de la metadona oscila entre el 36 y el 100%, el pico plasmático se alcanzan entre 1 y 7,5 horas.

A través de los estudios farmacocinéticos, no se conoce la proporcionalidad de la dosis. Sin embargo, luego de la administración de una dosis diaria entre que varía entre 10 y 225 mg, se observa que las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se encuentran entre 65 a 630 ng/ml mientras que los picos plasmáticos poseen un rango que oscila entre 124 a 1225 ng/ml.

Actualmente se desconoce el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de la metadona.

-Distribución:

La metadona es una droga lipofílica, donde el volumen de distribución en el estado estacionario oscila entre 1,0 a 8,0 L / kg. Una vez absorbida, en el plasma, la metadona se une preferentemente a la a1-glicoproteína ácida (85% a 90%). La metadona es secretada en la saliva, leche materna, cordón umbilical y en fluido amniotico.

- Metabolismo:

La metadona se metaboliza principalmente por N-desmetilación a un metabolito inactivo, 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidona (EDDP). Las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C19 y en menor medida CYP2C9 y CYP2D6, son responsables de la conversión de la metadona a EDDP y otros metabolitos inactivos que se excretan principalmente en la orina.

- Excreción;

La eliminación de la metadona está mediada por una extensa biotransformación, seguida por la excreción renal y fecal. Los informes publicados indican que después de la administración de dosis múltiples de la vida media terminal (T1 / 2) fue muy variable y osciló entre 8 y 59 horas en los diferentes estudios. Dado que la metadona es lipófilo, se sabe que se acumula en el hígado y otros tejidos. La liberación lenta desde el hígado y otros tejidos puede prolongar la duración de la metadona acción a pesar de las concentraciones plasmáticas bajas.

Farmacocinética en poblaciones especiales;

- Embarazo:

La eliminación de la metadona cambia de manera significativa en el embarazo. El

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

clearence total de la metadona se ve aumentado en pacientes embarazadas en comparación con el mismo pacientes postparto o no embarazadas dependientes de opiáceos. La vida media terminal de la metadona disminuye durante el segundo y tercer trimestres. La disminución de la vida media y el aumento del clearence puede inducir en algunos casos un síndrome de abstinecia durante el embarazo como resultado de la disminución de la concentración plasmática. Puede ser necesario un incremento en la dosis o una disminución del intervalo de dosificación.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de metadona no se han evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia renal. La metadona y sus metabolitos son excretados de manera variable, a saber, la metadona es un compuesto básico (posee un pKa de 9,2), de esta manera, una modificación del tracto urinario puede generar una variación en las concentraciones plasmáticas.

La acidificación de la orina ha sido demostrado que aumenta la eliminación renal de la metadona. No se han establecido como beneficioso para el aumento de la eliminación de la metadona o de sus metabolitos la utilización de diuresis forzada, diálisis peritoneal, hemodiálisis o la administración de carbón activado

- Género:

La farmacocinética de la metadona no ha sido evaluada para determinar la especificidad del género.

- Raza:

La farmacocinética de la metadona no ha sido evaluada para determinar la especificidad de la raza.

- Pacientes geriátricos:

La farmacocinética de la metadona no ha sido evaluada para determinar la especificidad en pacientes geriátricos.

- Pacientes pediátricos:

La farmacocinética de la metadona no ha sido evaluada para determinar la especificidad en pacientes pediátricos.

Posología

La metadona se diferencia de muchos otros agonistas opioides en varios aspectos importantes. Sus propiedades farmacocinéticas, su alta variabilidad entre pacientes en la absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa, hacen necesario un enfoque cauteloso y muy individualizado para la prescripción. Se debe realizar una exhaustiva vigilancia durante el inicio del tratamiento, durante la conversión de un opioide a otro y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

durante la titulación de la dosis.

Si bien la duración de acción de la metadona es típicamente de 4 a 8 horas, en estudios de dosis única se observa que se puede aproximar a la de la morfina. Se debe considerar que la media-vida de eliminación es sustancialmente más larga que la de la morfina (típicamente 8-59 horas vs 1 a 5 horas); por este motivo los efectos depresores respiratorios de la metadona suelen ocurrir más tarde, y persisten aún pasado el efecto analgésicos máximo. También, con la administración repetida, la metadona puede ser retenida en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la acción a pesar de las concentraciones plasmáticas bajas. Por estas razones, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario, y los efectos analgésicos completos, por lo general no se alcanzan hasta 3 a 5 días de administración inicial.

Tratamiento del Dolor:

La dosis inicial óptima para el tratamiento del dolor no se ha determinado puntualmente. Factores de conversión equianalgésicos entre la metadona y otros opioides son imprecisos, estos factores no pueden ser aplicados de manera sistemática en casos individuales. En el inicio del tratamiento no debe descartarse la posible sobredosis iatrogénica.

Como con todos los fármacos opioides, es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente, teniendo en cuenta los esquemas anteriores de analgesia que recibió el paciente. Las siguientes recomendaciones de dosificación deben ser consideradas únicamente como aproximaciones. Los médicos siempre deben seguir los principios de manejo del dolor adecuados de evaluación y un seguimiento continuo.

En la selección de una dosis inicial de Metadona Clorhidrato LIF, se debería prestar atención a lo siguiente:

1. La dosis diaria, potencia y las características del opioide que el paciente había estado tomando previamente, si los hubiere.
2. La estimación relativa potencia utiliza para calcular una dosis equianalgésica de metadona inicial, en particular, si está destinado para su uso de forma aguda o crónica.
3. El grado de tolerancia a opioides (si lo hubiera).
4. La edad, el estado general y el estado médico del paciente
5. Los medicamentos concomitantes, especialmente otros depresores del sistema nervioso central y respiratorio
6. El tipo, la gravedad y la duración prevista de dolor del paciente
7. El equilibrio aceptable entre el control del dolor y efectos secundarios adversos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dosis inicial en pacientes sin resistencia a opioides:

Para el alivio del dolor: La dosis deberá ser ajustada de acuerdo a la severidad del dolor y a la respuesta del paciente. Ocasionalmente, puede ser necesario exceder la dosis usual recomendada en casos de dolor excepcionalmente severo o en aquellos pacientes que se han trasformado en tolerantes a los efectos analgésicos de los narcóticos. La dosis usual para adultos es de 2.5 mg a 10 mg, cada ocho a doce horas, tal como sea necesario.

Conversión de la metadona parenteral a metadona oral.

Para convertir una dosis de metadona parenteral a metadona oral debe emplearse una relación 1:2 (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona por vía oral).

Cambio de otros opiáceos crónicos a metadona.

Para rotar de otro opioide, administrado de forma crónica, a otro opioide debe realizarse cuidadosamente, ya que las tasas de conversión de dosis no son precisas. Se aconseja emplear en este caso el diagrama de un tercio en tres días siempre que se mantenga la analgesia y no se exacerben las reacciones adversas. En estos casos puede ocurrir la tolerancia cruzada.

El esquema de conversión de dosis a continuación se muestra, deriva de diversas guías de consenso para la conversión de los pacientes con dolor crónico a la metadona de la morfina. Los médicos deben consultar las directrices de conversión publicados para determinar la dosis equivalente de morfina para los pacientes que se convirtieron a partir de otros opioides.

Tabla 1. Conversión de dosis entre morfina vía oral y Metadona vía ora

Dosis Diaria total de Morfina Oral	Dosis oral diaria estimada de metadona como porcentaje total de la dosis total diaria de morfina
< 100 mg	20% al 30%
100 a 300 mg	10% al 20%
300 a 600 mg	8% al 12%
600 mg a 1000 mg	5% al 10%
>1000 mg	5%

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Contraindicaciones:

La metadona está contraindicada en pacientes que posean hipersensibilidad al clorhidrato de metadona o a cualquier otro ingrediente en Metadona Clorhidrato LIF.

La metadona está contraindicada en cualquier caso en la que los opiáceos están contraindicados, tales como:

- Pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en entornos no controlados)
- Pacientes con infarto agudo miocardio
- Asma bronquial
- Hipercapnia.
- Paciente que sufran o se sospeche de íleo paralítico.

Advertencias:

Depresión respiratoria, tolerancia cruzada incompleta y sobredosis iatrogénica.

La depresión respiratoria es el principal riesgo asociado con la administración de clorhidrato de metadona. Efectos depresores respiratorios máxima de la metadona suele ocurrir pasada la dosis, persisten por más que los efectos analgésicos, en particular durante el periodo inicial de tratamiento. Estas características pueden contribuir a los casos de sobredosis iatrogénica, especialmente al inicio del tratamiento o ajuste de la dosis.

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden sufrir una tolerancia incompleta a la metadona. La tolerancia cruzada incompleta es de particular interés para los pacientes tolerantes a otros agonistas mu-opioides, que se están rotando al tratamiento con la metadona. Se han reportado casos de muerte durante los períodos de rotación cuando se emplea tratamiento en altas dosis crónicas con otros agonistas opioides.

Por lo tanto, es fundamental entender la farmacocinética de la metadona, al rotar a los pacientes a los que se les administra otros opiáceos (ver Dosis y administración). Un alto grado de "tolerancia a los opioides" no elimina la posibilidad de una sobredosis iatrogénica.

La depresión respiratoria es de particular preocupación en pacientes de edad avanzada o debilitados, así como en aquellos que sufren de condiciones acompañadas por hipoxia o hipercapnia, que incluso, las dosis terapéuticas moderada puede disminuir peligrosamente la ventilación pulmonar.

La metadona debe administrarse con extrema precaución en pacientes con afecciones acompañadas de hipoxia, hipercapnia o reserva respiratoria disminuida, tales como:

- Asma

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Cor pulmonale
- Obesidad severa
- Apnea del sueño
- Mixedema
- Cifoescoliosis
- Depresión del SNC.
- Coma.

En estos pacientes, en las dosis terapéuticas habituales, pueden disminuir el impulso respiratorio y al mismo tiempo aumentar la resistencia de la vía aérea hasta el punto de la apnea. Analgésicos alternativos, no opioides deben ser consideradas, la metadona debe usarse en la dosis más baja y eficaz posible, sólo bajo supervisión médica.

Efectos de la conducción cardíaca

Los estudios de laboratorio, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que la metadona inhibe los canales de potasio cardíacos y prolonga el intervalo QT. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmias graves (torsades de pointes) se han observado durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen ser más comúnmente asociado con, pero no limitado a, el tratamiento de dosis más alta (> 200 mg / día). En la mayoría de los casos vistos en dosis de mantenimiento típicos, concomitante a medicamentos y / o condiciones clínicas como la hipocaliemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere que la metadona tiene el potencial para producir efectos adversos en la conducción cardíaca algunos pacientes.

La metadona debe administrarse con especial precaución a los pacientes que ya están en situación de riesgo para el desarrollo de la prolongación del intervalo QT (por ejemplo , hipertrofia cardiaca , el uso de diuréticos concomitantes , hipopotasemia , hipomagnesemia).

Se recomienda monitorizar cuidadosamente al paciente con antecedentes de alteraciones de la conducción cardiaca que empleen metadona; aquellos que toman medicamentos que afectan a la conducción cardiaca, y en otros casos en los que la historia o el examen físico sugieren un aumento del riesgo de trastornos del ritmo. La prolongación del intervalo QT se ha observado también en pacientes sin antecedentes cardíacos antes de que han recibido altas dosis de metadona. Los pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QT, mientras se encuentren en tratamiento con metadona, deben ser evaluados para determinar la presencia de factores de riesgo modificables, como la medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que puedan causar alteraciones electrolíticas y las drogas que pueden actuar como inhibidores del metabolismo de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

metadona. Como los efectos adversos cardíacos son frecuentes, debe evaluarse el resigo-beneficio de la terapia del dolor cuando se emplea la metadona; en casos donde las arritmias o la prolongación del intervalo QT sea posible deberá considerarse una terapia alternativa para el dolor.

El tratamiento con metadona para la terapia analgésica en pacientes con dolor agudo o crónico sólo debe iniciarse si el potencial analgésico o el beneficio de los cuidados paliativos son superiores al riesgo de prolongación del intervalo QT que se han reportado con dosis elevadas de metadona.
En el uso de la metadona deberá evaluarse el riesgo-beneficio de la terapia y se tendrá que realizar una historia clínica completa. Para los pacientes que se consideran en situación de riesgo, se debe realizar una cuidadoso monitoreo de la condición cardiovascular, incluyendo la prolongación del intervalo QT y arritmias.

Abuso
La metadona es un opioide-mu-agonista con un riesgo de abuso similar a la de la morfina y es un estupefaciente de Lista I. La metadona, como la morfina y otros opioides utilizados para la analgesia, tiene el potencial de ser abusados.
La metadona puede ser utilizada para el abuso de manera similar a otros agonistas opioides, legales o ilegales. El médico prescriptor deberá considerar la situación del paciente, en caso de sospecha de abuso o mal uso antes de prescribir Metadona Clorhidrato LIF.

Interacciones con otros depresores del SNC
Pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol) de forma concomitante con la metadona pueden experimentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma (ver PRECAUCIONES).

Interacciones con Alcohol y Drogas de Abuso
Puede esperarse que la metadona produzca efectos aditivos cuando se usa en combinación con alcohol, otros opiáceos o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Las muertes asociadas con el uso ilícito de la metadona con frecuencia han implicado el abuso de benzodiazepinas de manera concomitante.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lesiones craneales y aumento de la presión intracraneal

El efecto depresor respiratorio de la metadona, su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal puede ser exacerbado en la presencia de lesiones craneales, lesiones intracraneales o a causa de un aumento preexistente de la presión intracraneal. Además, los

opioides producen efectos que pueden obstaculizar la evolución clínica en los pacientes que sufren lesiones en la cabeza. En estos pacientes, la metadona se debe utilizar con precaución y sólo si se considera esencial.

Trastornos abdominales agudos:

La administración de opioides pueden enmascarar el diagnóstico ó el curso clínico de los pacientes con enfermedades abdominales agudas.

Efecto Hipotensor:

La administración de la metadona puede resultar en hipotensión severa en pacientes cuya capacidad para mantener la presión arterial normal se ve comprometida (por ejemplo, reducción severa del volumen).

Abuso y Dependencia

Metadona Clorhidrato LIF contiene metadona, un opiáceo agonista-mu con riesgo de abuso similar al de otros opioides agonistas y es una sustancia controlada de la Lista I. La Metadona y otros opiáceos utilizados en la analgesia pueden ser abusados y están sujetos a la Ley 17181.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opioides para mantener un efecto definidos, tales como la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción brusca de un fármaco o tras la administración de un antagonista. La dependencia física y / o la tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opiáceos

Si la metadona se interrumpe abruptamente en un paciente con dependencia física, puede producirse un síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia o abstinencia de opiáceos se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas también pueden desarrollar, incluyendo irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

diarrea, o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria, o la frecuencia cardiaca.

En general, cuando la metadona se administra de manera crónica no debe interrumpirse abruptamente.

Pacientes Especiales:
La metadona se debe administrar con precaución y la dosis inicial deberá ser reducida en determinados pacientes, como los ancianos, aquellos con deterioro grave de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral. Las precauciones habituales necesarias para el uso de opioides deben ser observadas y la posibilidad de depresión respiratoria se debe considerar.

Precauciones:
Generales:
Cuando se utiliza la Metadona Clorhidrato LIF para el tratamiento del dolor, debe administrarse a dosis fija y en los horarios pautados. La metadona puede tener un índice terapéutico estrecho en ciertas poblaciones de pacientes, especialmente cuando se combina con otras drogas, y debe ser reservado para los casos en que los beneficios de la analgesia opioide con metadona son mayores que los riesgos potenciales conocidos de alteraciones de la conducción cardiaca, depresión respiratoria, estados mentales alterados e hipotensión ortostática. La metadona se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada y debilitados; pacientes que se sabe que son sensibles a los depresores del sistema nervioso central, tales como los que tienen enfermedades cardiovascular, pulmonar, renal ó hepática, y en pacientes con enfermedades concomitantes o medicamentos concomitantes que pueden predisponer a la disritmia.

La selección de pacientes para el tratamiento con metadona debe regirse por los mismos principios que se aplican al uso de otros opioides. Los médicos deben individualizar el tratamiento en cada caso, teniendo en cuenta el alto grado de variabilidad en la respuesta y el metabolismo de la metadona.

Interacciones medicamentosas
La metadona sufre un importante primer paso hepático, donde el proceso más importante es la N-desmetilación por citocromo P-450 isoformas, principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, y en menor medida por el CYP2C9 y CYP2D6. La administración conjunta de metadona con inductores de estas enzimas puede resultar en una biotransformación más rápida y potencialmente, una disminución de la concentración plasmática de la misma.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Por el contrario, la administración con inhibidores de CYP puede reducir el metabolismo y la potenciación de los efectos de la metadona.

La farmacocinética de la metadona puede ser impredecible cuando se coadministra con medicamentos que pueden inducir o inhibir las enzimas del CYP. Aunque los medicamentos antirretrovirales, como efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, lopinavir con ritonavir y en distintas combinaciones, inhiben o inducen (dependiendo el caso) algunas isoformas del CYP por lo que se puede observar un aumento o disminución de los niveles plasmáticos de metadona. Por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente las posibles interacciones medicamentosas de la metadona antes de realizar una administración concomitante.

Antagonistas opiáceos, mezcla de agonistas /antagonistas y agonistas parciales Al igual que con otros agonistas mu, los pacientes tratados con metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se administra antagonistas opioides, agonistas / antagonistas mixtos, y los agonistas parciales. Ejemplos de tales agentes son la naloxona, la naltrexona, pentazocina, nalbufina, butorfanol, y buprenorfina.

Agentes anti-retrovirales
El abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, lopinavir + ritonavir en combinaciones. La coadministración de estos agentes anti-retrovirales produce como resultado un aumento del aclaramiento o disminución de los niveles plasmáticos de la metadona. Pacientes tratados con metadona que comienzan el tratamiento con estos medicamentos antirretrovirales deben ser monitorizados para detectar evidencia de síndrome de abstinencia y la dosis de metadona debe ajustarse en consecuencia.

Didanosina y Estavudina:
La evidencia experimental demuestra que la metadona redujo el AUC y los niveles máximos de didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para la didanosina.

Zidovudina:
Evidencia experimental demostró que la metadona aumentó el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de zidovudina, que podría resultar en efectos tóxicos.

Inductores del citocromo P450
Pacientes tratados con metadona que inician tratamiento con inductores del CYP3A4 deben controlarse, se evidencia un síndrome de abstinencia; la dosis de metadona debe

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ajustarse en consecuencia. Las siguientes interacciones con otros medicamentos fueron reportados tras la coadministración de metadona con inductores de las enzimas del citocromo P450:

Rifampicina: En pacientes bien estabilizados con metadona la administración concomitante de rifampicina dio lugar a una marcada reducción de los niveles plasmáticos de metadona y una mayor frecuencia de los síntomas de abstinencia.

Fenitoína - En un estudio farmacocinético con los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona, la administración de fenitoína (250 mg inicialmente durante 1 día, seguido de 300 mg QD durante 3 a 4 días) dio como resultado una reducción de aproximadamente 50% en la exposición de metadona y síndrome de abstinencia producido simultáneamente. Tras la interrupción de la fenitoína, la incidencia de los síntomas de abstinencia disminuyó y la exposición metadona aumentó a un nivel comparable al que antes de la administración de fenitoína.

Fenobarbital y Carbamazepina:
La administración de metadona junto con otros inductores del CYP3A4 puede provocar síntomas de abstinencia.

Inhibidores del citocromo P450
Como el metabolismo de la metadona es mediado principalmente por el isozima CYP3A4, la coadministración de fármacos que inhiben la actividad de CYP3A4 puede provocar una disminución del aclaramiento de la metadona. La administración de estos fármacos aumentaría o prolongaría los efectos opioides. Por lo tanto, los pacientes tratados con metadona coadministrar inhibidores potentes de CYP3A4, tales como agentes antifúngicos azoles (por ejemplo, ketoconazol) y antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina) deben vigilarse cuidadosamente y se debe realizar un ajuste de dosis si se justifica. Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, sertralina, fluvoxamina) pueden aumentar los niveles plasmáticos de metadona y provocar un aumento de los efectos opiáceos y / o toxicidad.

Voriconazol:
La administración de dosis repetidas de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 4 días) aumentó la Cmax y el AUC de la (R)-metadona en un 31% y 47%, respectivamente, en los sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento con metadona (30 a 100 mg QD). La Cmax y el AUC de (S)-metadona

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

aumentó en un 65% y 103%, respectivamente. Aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona se han asociado con toxicidad incluyendo prolongación del intervalo QT. Se recomienda una monitorización frecuente de acontecimientos adversos y la toxicidad relacionada con la metadona durante la administración concomitante. Puede ser necesario reducir la dosis de metadona.

Otros

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

Las dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones graves en pacientes en tratamiento simultáneo con inhibidores de la monoaminooxidasa o aquellos que han recibido este tipo de agentes dentro de los 14 días. Reacciones similares hasta el momento no se han reportado con metadona. Sin embargo, si es necesario el uso de la metadona en tales pacientes, una prueba de sensibilidad se debe realizar, donde se repiten dosis pequeñas incrementales de metadona se administran durante el curso de varias horas, mientras que la condición del paciente y de los signos vitales están bajo observación cuidadosa.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Debe tenerse extrema precaución cuando se administren fármacos que poseen el potencial de prolongar el intervalo QT con la metadona. Existen interacciones farmacodinámicas entre la metadona y antiarrítmicos de clase I y III, así como con neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, bloqueantes de los canales de calcio y antihistamínicos de primera generación (como la difenhidramina).

Se debe tener cuidado en la prescripción de metadona de forma concomitante con fármacos capaces de inducir alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT. Estos medicamentos incluyen diuréticos, laxantes y, en casos raros, hormonas mineralocorticoides.

Interacciones con Alcohol y Drogas de Abuso

Puede esperarse que la metadona produzca efectos aditivos cuando se usan en conjunto con alcohol, otros opioides o depresores del SNC, drogas ilícitas que causan la depresión del sistema nervioso central. Se han reportado muertes cuando la metadona se ha abusado en combinación con benzodiacepinas.

Efectos sobre el embarazo:

Efectos teratogénicos - Embarazo categoría C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No existen estudios controlados sobre el uso de metadona en las mujeres embarazadas que se puede utilizar para establecer la seguridad. Sin embargo, una revisión por expertos sobre los datos publicados en experiencias con el uso de metadona durante el embarazo, llegó a la conclusión de que es poco probable que suponga un riesgo teratogénico importante (cantidad el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado y calidad de los datos evaluados como "limitada a justo"). Sin embargo, los datos son insuficientes para afirmar que no hay ningún riesgo.

Las mujeres embarazadas que participan en programas de mantenimiento con metadona se han reportado haber mejorado significativamente la atención prenatal que conduce a una reducción significativa de la incidencia obstétrica, fetal y la morbi-mortalidad neonatal en comparación con las mujeres que usan drogas ilícitas. Hay varios factores que complican la interpretación de las investigaciones de los hijos de las mujeres que toman metadona durante el embarazo. Estos incluyen el uso materno de drogas ilícitas, otros factores maternos como la nutrición, las infecciones, las circunstancias psicosociales, la información limitada con respecto a la dosis y la duración del uso de la metadona durante el embarazo. A su vez, los estudios reportados generalmente comparan el beneficio de metadona con el riesgo de la adicción no tratada con las drogas ilícitas, la relevancia de estos resultados a los pacientes con dolor prescrita durante el embarazo es poco clara.

La metadona se ha detectado en el líquido amniótico y en el plasma del cordón umbilical a concentraciones proporcionales a la del plasma materno. A su vez se encontró metadona en la orina recién nacido a concentraciones más bajas que las correspondientes orina materna.

Varios estudios han sugerido que los bebés nacidos de mujeres adictas a narcóticos tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo se ha encontrado que, se redujo el crecimiento fetal, reducción de peso al nacer, reducción de la longitud y / o circunferencia de la cabeza en comparación con niños nacidos normalmente. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Sin embargo, los niños nacidos de madres tratadas con metadona durante el embarazo se ha demostrado que presentan leves déficits, pero persistentes, en el rendimiento en las pruebas psicométricas y de comportamiento.

Efectos no teratogénicos:

Bebés nacidos de madres que han estado tomando opiáceos regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

los bebés es por lo general en los primeros días después del nacimiento. Los signos de abstinencia en el recién nacido incluyen: irritabilidad, llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de las deposiciones, estornudar, bostezar, vómitos y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los síntomas de abstinencia puede variar desde unos pocos días a semanas o incluso meses. No hay consenso sobre el manejo apropiado de la retirada infantil.

Farmacología Clínica de Embarazo

Las mujeres embarazadas parecen tener concentraciones plasmáticas significativamente más bajas de metadona, un aumento del clearence, vida media más corta de la metadona que después del parto. Se debe realizar un ajuste de la dosis utilizando dosis más altas o la administración de la dosis diaria en dosis divididas puede ser necesaria en mujeres embarazadas tratadas con metadona.

La metadona debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial
para el feto.

Trabajo de parto

Como con todos los opioides, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede causar cierto grado de depresión respiratoria en el recién nacido, especialmente si se utilizan dosis más altas. La metadona no es recomendable para la analgesia obstétrica debido a su larga duración de acción, aumenta la probabilidad de depresión respiratoria en el recién nacido. Narcóticos con propiedades agonistas-antagonistas mixtos no deben ser utilizados para el control del dolor durante el parto en pacientes tratados crónicamente con metadona, ya que pueden precipitar la abstinencia aguda.

Lactancia:

Estudios han demostrado que la metadona se secreta en la leche humana. Estos estudios arrojan conclusiones controvertidas ya que a dosis orales de 10 a 80 mg / día, se ha observado concentraciones de metadona 50 a 570 mcg / L en la leche. En la mayoría de las muestras tomadas las concentraciones en la leche fueron inferiores a las concentraciones de en suero materno en el estado estacionario. Los niveles máximos de metadona en la leche se producen aproximadamente de 4 a 5 horas después de una dosis oral. Partiendo de la basa que el consumo medio de leche de 150 ml / kg / día, un niño consumiría aproximadamente 17,4 mcg / kg / día, que es aproximadamente 2 a 3%

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de la dosis materna oral. La metadona se ha detectado en concentraciones muy bajas de plasma en algunos lactantes cuyas madres estaban tomando metadona. Las mujeres en el tratamiento de mantenimiento con metadona de dosis alta, que se encuentran en periodo de lactancia, se aconseja el destete de forma gradualmente para evitar el síndrome de abstinencia neonatal.
En evidencia de la información obtenida en los diversos estudios, recomendamos que las madres que consumen Metadona Clorhidrato LIF no amamanten a los niños y que se empleen fórmulas especialmente preparadas para sustituir la leche materna

Reacciones Adversas:
Administración inicial
La dosis inicial de metadona debe ajustarse cuidadosamente a la persona. Debe monitorearse rápidamente la respuesta para determinar la sensibilidad del paciente ya que es probable que produzca efectos adversos.

Los principales peligros de la metadona son depresión respiratoria y, en menor grado, la hipotensión sistémica. Se han reportado casos de paro respiratorio, shock, paro cardíaco y la muerte.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son mareos, vértigos, sedación, náuseas, vómitos y sudoración. Estos efectos parecen ser más prominentes en pacientes ambulatorios y en aquellos que no sufren de dolor severo. En estos individuos, las dosis más bajas son aconsejables.

También puede producirse las siguientes reacciones adversas:

Generales: Astenia, edema, olor de cabeza,

Cardiovasculares: arritmias, ritmo bigeminal, bradicardia, cardiomiopatía, anomalías en el Electrocardiograma, extrasístoles, rubor, insuficiencia cardiaca, hipotensión, palpitaciones, flebitis, prolongación del intervalo QT, síncope, inversión de la onda T, taquicardia, torsade de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

Aparato Digestivo: dolor abdominal, anorexia, espasmo del tracto biliar, estreñimiento, sequedad de boca, glositis.

Hematológicas y Sistema Linfático: trombocitopenia reversible se ha descrito en los adictos a opiáceos con hepatitis crónica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Metabolismo y nutrición: hipopotasemia, hipomagnesemia, aumento de peso.

Sistema Nervioso: agitación, confusión, desorientación, disforia, euforia, insomnio, convulsiones.

Respiratorio: edema pulmonar, depresión respiratoria.

Piel y Fanera: prurito, urticaria, otras erupciones en la piel, y raramente, urticaria hemorrágica. Visión: alucinaciones, alteraciones visuales.

Urogenital - amenorrea, efecto antidiurética, disminución de la libido y / o potencia y retención urinaria.

Efectos adversos en terapias mayores a 1 semana: Durante la administración prolongada de la metadona, hay una gradual disminución de los efectos secundarios durante un período de varias semanas. Sin embargo, a menudo persisten estreñimiento y la sudoración.

Sobredosis:
Tratamiento Inicial de la Sobredosis:

Luego de la cuidadosa evaluación clínica, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (de 45 a 60 minutos luego del Carbón Activado) y hemodiálisis.

Se debe iniciar atención primaria que se centrará en facilitar una vía respiratoria por ventilación asistida. Si la sobredosis se produce en una persona que no muestre tolerancia a los opioides pueden utilizarse antagonistas opioides que permitan contrarrestar la depresión respiratoria. El médico debe recordar que la metadona es un depresor de acción prolongada (de 16 a 48 horas), mientras que los antagonistas opioides actúan durante períodos más cortos (de 1 a 3 horas). Por este motivo, el paciente debe ser monitoreado meticulosamente para identificar signos de depresión respiratoria ya que puede requerirse reiteradas dosis de antagonistas opiáceos.

Si el diagnóstico es correcto y la depresión respiratoria se debe únicamente a la sobredosis de metadona, el uso de otros estimulantes respiratorios no está indicado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se deben administrar antagonistas opioides en presencia de una depresión respiratoria (debe ser compensada antes de iniciar las maniobras de rescate) o en depresión cardiovascular. En un individuo físicamente dependiente de los opiáceos, la administración de la dosis habitual de un antagonista opioide puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de este síndrome dependerá del grado de dependencia física y la dosis del antagonista se administra. Si los antagonistas deben ser utilizados para tratar la depresión respiratoria grave en el paciente que depende físicamente, el antagonista se debe administrar con extremo cuidado y empleando una dosis más baja de lo habitual.

La administración de Naloxona por vía intravenosa se puede utilizar para revertir los signos de intoxicación. Debido a la vida media relativamente corta de la naloxona en comparación con la metadona, las inyecciones repetidas pueden ser necesarias hasta que el estado del paciente sigue sea satisfactoria. La naloxona también puede administrarse por infusión intravenosa continua. El oxígeno, líquidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de apoyo deben ser empleados según criterio médico

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología

Hospital de pediatría Ricardo Gutierrez (CABA) Tel (011) 4962-666/2247
Hospital A. Posadas (CABA) (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de pediatría Dr. Garrahan (CABA) (011) 4943-1455
Hospital J. M. Cullen Santa Fe (0342) 459-7371
Sanatorio de Niños Santa Fe (0341) 448-0202
Hospital de Niños Dr. O. Alassia Santa Fe (0342) 450-5900

Presentaciones:
Envases por 10 20 30 50 100 500 y 1000 Unidades. Todas las presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivamente.

CONSERVACION: conservar a temperatura ambiente controlada entre 15°C a 30 ° C. Mantener el envase firmemente tapado; proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante la duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO

Metadona Clorhidrato LIF

Metadona Clorhidrato

Comprimidos

10 mg

Industria Argentina

Estupefaciente Lista I

Venta Bajo Receta Oficial.

Lote

Vencimiento

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Metadona LIF 10 mg

Metadona Clorhidrato 10 mg. Excipientes: Croscaramelosa sódica 5 mg, Celulosa Microcristalina PH200 107.5 mg, Estearato de magnesio 2.5 mg

Presentaciones:

Envases por 10 20 30 50 100 500 y 1000 Unidades. Todas las presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivamente

CONSERVACION: conservar a temperatura ambiente controlada entre 15°C a 30 ° C.
Mantener el envase firmemente tapado; proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante la duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Industrial Farmacéutico Sociedad del Estado. **LIF SE**
French 4950. Sante Fe. Provincia de Santa Fé. República Argentina
Teléfono +54 0342 457 3231/9233 Fax Interno 36
Directora Técnica Farmacéutica María Cecilia Selis

firma digital
CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

firma digital
SELIS Maria Cecilia
Directora Técnica
LABORATORIO INDUSTRIAL
FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO
30-70761871-6

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO

Metadona Clorhidrato LIF

Metadona Clorhidrato

Comprimidos

5 mg

Industria Argentina

Estupefaciente Lista I

Venta Bajo Receta Oficial.

Lote

Vencimiento

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Fórmula Cualicuantitativa

Metadona LIF 5 mg

Metadona Clorhidrato 5 mg. Excpientes: Croscaramelosa sódica 5 mg, Celulosa Microcristalina PH200 112.5 mg, Estearato de magnesio 2.5 mg

Presentaciones:

Envases por 10 20 30 50 100 500 y 1000 Unidades. Todas las presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivamente

CONSERVACION: conservar a temperatura ambiente controlada entre 15°C a 30 ° C.
Mantener el envase firmemente tapado; proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante la duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Industrial Farmacéutico Sociedad del Estado. **LIF SE**
French 4950. Sante Fé, Provincia de Santa Fe. República Argentina
Teléfono +54 0342 457 3231/9233 Fax Interno 36
Directora Técnica Farmacéutica María Cecilia Selis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 07 DE JULIO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 4790

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57473

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SOCIEDAD DEL ESTADO

Nº de Legajo de la empresa: 7338

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: METADONA CLORHIDRATO LIF

Nombre Genérico (IFA/s): METADONA CLORHIDRATO

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
METADONA CLORHIDRATO 10 mg

Excipiente (s)
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 107,5 mg NÚCLEO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO DIEZ COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO:1 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/2 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/3 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/5 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/10 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/50 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/100 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS C/U PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 20 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 30 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA OFICIAL (ESTUPEFACIENTES LISTA I)

Código ATC: N02AC52

Clasificación farmacológica: ANALGÉSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR MODERADO A SEVERO, QUE NO RESPONDE A ANALGÉSICOS NO OPIOIDES. PARA TRATAMIENTO DE DETOXIFICACIÓN DE ADICCIÓN A NARCÓTICOS. PARA MANTENIMIENTO TEMPORARIO EN CASOS DE ADICCIÓN A NARCÓTICOS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE	8080/11	FRENCH 4950	SANTA FE -	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE	8080/11	FRENCH 4950	SANTA FE -	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE	8080/11	FRENCH 4950	SANTA FE -	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METADONA CLORHIDRATO LIF

Nombre Genérico (IFA/s): METADONA CLORHIDRATO

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
METADONA CLORHIDRATO 5 mg

Excipiente (s)
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 112,5 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg NÚCLEO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO DIEZ COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO:1 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/2 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/3 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/5 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/10 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

HOSPITALARIO/50 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS CADA UNO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO/100 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS C/U PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 20 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 30 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA OFICIAL (ESTUPEFACIENTES LISTA I)

Código ATC: N02AC52

Clasificación farmacológica: ANALGÉSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR MODERADO A SEVERO, QUE NO RESPONDE A ANALGÉSICOS NO OPIOIDES. PARA TRATAMIENTO DE DETOXIFICACIÓN DE ADICCIÓN A NARCÓTICOS. PARA MANTENIMIENTO TEMPORARIO EN CASOS DE ADICCIÓN A NARCÓTICOS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE	8080/11	FRENCH 4950	SANTA FE -	REPÚBLICA ARGENTINA

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE	8080/11	FRENCH 4950	SANTA FE -	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE	8080/11	FRENCH 4950	SANTA FE -	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000285-13-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-