



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-31831506-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-31831506-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SOUBEIRAN CHOBET S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada METACALMANS / CLORHIDRATO DE METADONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE METADONA 5,00 mg – 10,00 mg; COMPRIMIDOS DISPERSABLES, CLORHIDRATO DE METADONA 40,00 mg; aprobado por Certificado N° 54.711.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SOUBEIRAN CHOBET S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada METACALMANS / CLORHIDRATO DE METADONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLORHIDRATO DE METADONA 5,00 mg – 10,00 mg; COMPRIMIDOS DISPERSABLES, CLORHIDRATO DE METADONA 40,00 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2021-22805363-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.711, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con el proyecto de prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2018-31831506-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.03.23 23:53:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.03.23 23:53:56 -03:00

Industria Argentina

Venta bajo receta oficial y decreto

**METACALMANS®**

**Clorhidrato de Metadona 5, 10 y 40 mg.  
Comprimidos y Comprimidos Dispersables**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido de 5 mg contiene:

Metadona clorhidrato	5,00 mg
Celulosa microcristalina pH 200	149,20 mg
Almidón pregelatinizado	32,80 mg
Fosfato de calcio dibásico	10,40 mg
Acido esteárico	1,50 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg
Anhídrido silícico coloidal	0,50 mg

Cada comprimido de 10 mg contiene:

Metadona clorhidrato	10,00 mg
Celulosa microcristalina pH 200	298,40 mg
Almidón pregelatinizado	65,60 mg
Fosfato de calcio dibásico	20,80 mg
Acido esteárico	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg
Anhídrido silícico coloidal	1,00 mg

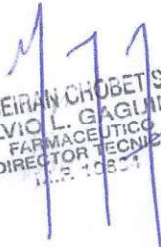
Cada comprimido dispersable de 40 mg. contiene:


Metadona clorhidrato	40,00 mg
Celulosa microcristalina pH 200	1193,60 mg
Almidón pregelatinizado	262,40 mg
Fosfato de calcio dibásico	83,20 mg
Acido esteárico	12,00 mg
Estearato de magnesio NF	4,80 mg
Anhídrido silícico coloidal	4,00 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico. Tratamiento de desintoxicación.

**INDICACIONES**

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGLIANO  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
L.P. 10821

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE

Dolor intenso de cualquier etiología. Dolores post-operatorios, postraumáticos, neoplásicos, neuríticos, por quemaduras, siempre que no respondan a los analgésicos menores. Tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos, dentro de un programa de mantenimiento con control médico y conjuntamente con otras medidas de tipo médico y psicosocial.

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.**

### **ACCION FARMACOLOGICA**

La metadona es un analgésico narcótico sintético que posee múltiples acciones similares a la de la morfina, la más importante de las cuales involucra el sistema nervioso central y órganos compuestos de musculatura lisa. Presenta afinidad y marcada actividad sobre los receptores  $\mu$ . Las principales acciones de valor terapéutico son analgesia, sedación y detoxificación o mantenimiento en casos de adicción a los narcóticos. El síndrome de abstinencia de metadona, si bien es cualitativamente similar al de la morfina difiere en que el comienzo es más lento, el curso es más prolongado y los síntomas son menos severos.

Los analgésicos opiáceos ejercen sus principales efectos farmacológicos sobre el SNC y el tracto gastrointestinal. Las principales acciones de valor terapéutico son la analgesia y la sedación. Se desconoce el mecanismo preciso de acción de la acción analgésica. Sin embargo, se han identificado receptores opiáceos específicos en el SNC que probablemente tengan un rol en la expresión de los efectos analgésicos.

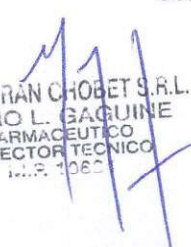
Pueden producir depresión respiratoria mediante acción directa sobre los centros respiratorios del tronco cerebral. Los opiáceos deprimen el reflejo de la tos. Los opiáceos pueden producir miosis. Las pupilas con cabeza de alfiler constituyen un síntoma común de la sobredosis por opiáceos. Se puede observar midriasis marcada con el empeoramiento de la hipoxia.

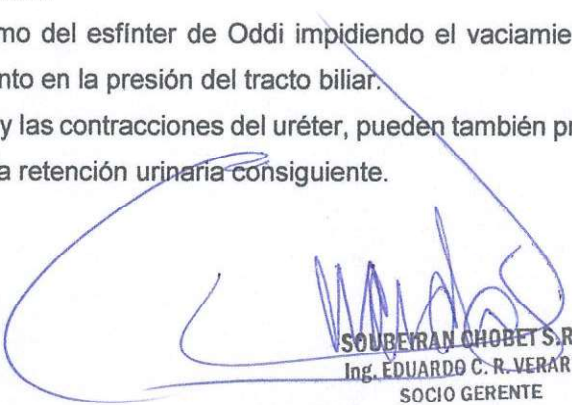
### **Tracto gastrointestinal y otros músculos lisos**

Puede producir constipación.

Puede causar el espasmo del esfínter de Oddi impidiendo el vaciamiento biliar dando como resultado el aumento en la presión del tracto biliar.

Puede aumentar el tono y las contracciones del uréter, pueden también provocar espasmo del esfínter vesical con la retención urinaria consiguiente.

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.S. 1062

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE



Las principales acciones de valor terapéutico son analgesia y sedación y detoxificación o mantenimiento en casos de adicción a los narcóticos. El síndrome de abstinencia de metadona, si bien es cualitativamente similar al de la morfina difiere en que el comienzo es más lento, el curso es más prolongado y los síntomas son menos severos.

### FARMACOCINÉTICA

La Metadona se absorbe amplia y rápidamente por vía oral, con una T máx de 1-5 horas. Sufre un metabolismo de primer paso hepático, siendo su biodisponibilidad del 80-90%. Gracias a su marcada lipofilia, la metadona se distribuye ampliamente en el organismo, siendo su volumen de distribución de  $4,1 \pm 0,65$  l/kg. Cuando se administra de manera repetida, existe acumulación extravascular de metadona, con concentraciones en hígado, pulmón y riñón mucho mayores que las plasmáticas. Desde los tejidos, que actúan como reservorios de metadona inalterada, el fármaco se libera lentamente hacia el plasma, lo que le confiere una vida media plasmática prolongada, a lo que contribuye también su elevada fijación a proteínas plasmáticas, del orden del 60% al 90%. En el plasma, la metadona, se une principalmente a la  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida, lo que hace que en pacientes con cáncer, en los que suele existir un aumento de esta proteína, la fracción libre de metadona sea menor. La Metadona se elimina por biotransformación hepática, con formación de dos metabolitos inactivos, y excreción principalmente renal y, en menor medida, fecal. Sólo un 4% de la dosis se elimina inalterada. La velocidad de eliminación aumenta al acidificar la orina. La vida media de eliminación es muy variable (15-60 horas), y muestra considerables diferencias inter-individuales, e incluso intra-individuales. La administración crónica de metadona produce un aumento de su propio metabolismo, debido a autoinducción de los enzimas microsomales hepáticos. La vida media aumenta con la edad. Cuando se administra oralmente, la metadona es aproximadamente la mitad de potente que cuando se la administra parenteralmente. La administración oral produce un retardo en el comienzo de la acción, un menor pico y un incremento en la duración del efecto analgésico. La metadona tiene una alta unión a proteínas tisulares lo que explica su acumulación con dosis repetidas. Esto explica que la duración inicial de acción de la metadona que es de 4 a 6 hs aumente a 22-48 luego de su administración reiterada. Este fenómeno de acumulación obliga al monitoreo cuidadoso de los pacientes en tratamiento prolongado con metadona para proceder a la disminución de la dosis y/o al aumento del intervalo entre dosis a fin de evitar una posible sobredosificación. Por este mismo motivo

111  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.R. 10621

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE

en caso de sobredosis con metadona en pacientes tratados crónicamente la depresión respiratoria y/o del SNC puede durar hasta 36-48 hs luego de la ingesta de metadona.

#### **POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

##### Uso en adultos:

En pacientes vírgenes de opiáceos, la dosis inicial habitual de metadona oral es de 2,5 mg a 10 mg cada 8 a 12 horas, se debe titular lentamente para lograr el efecto.. Esta dosis puede repetirse según criterio facultativo.

Tratamiento de detoxificación: LA DROGA DEBERA SER ADMINISTRADA DIARIAMENTE BAJO ESTRICTA SUPERVISIÓN MÉDICA.

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

##### Uso en población pediátrica:

Hasta la fecha no existe experiencia clínica documentada para establecer un régimen de dosificación en niños. Por lo tanto la utilización de metadona en niños no está recomendada.

No debe utilizarse en menores de 18 años.


##### Uso en pacientes de edad avanzada:

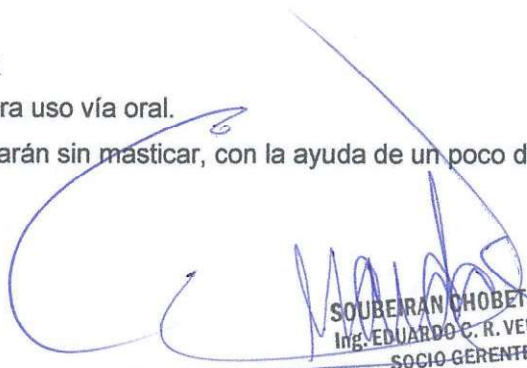
Los pacientes de edad avanzada y pacientes con las funciones orgánicas deterioradas pueden requerir dosis menores que las habituales.

##### Forma de administración

Este medicamento es para uso vía oral.

Los comprimidos se tragarán sin masticar, con la ayuda de un poco de agua.

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO-GERENTE



### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo metadona o a alguno de los excipientes

Insuficiencia respiratoria o enfermedad obstructiva respiratoria grave.

Enfisema

Asma bronquial

Cor pulmonale

Hipertrofia prostática o estenosis uretral

Hipertensión craneal

Embarazo y lactancia

Administración concomitante con inhibidores de la MAO o en el plazo de 2 semanas desde la suspensión del tratamiento con estos medicamentos.

Feocromocitoma

Riesgo de íleo paralítico

Pacientes dependientes de medicamentos no opiodes

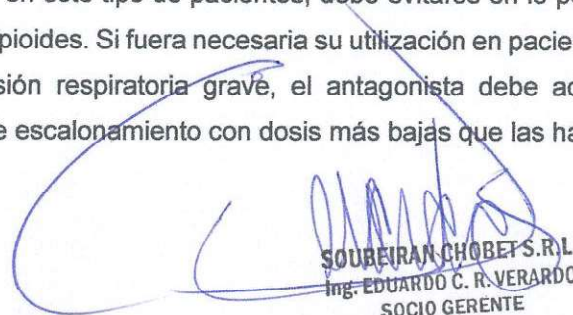
### **ADVERTENCIAS:**

Los comprimidos y comprimidos dispersables de METACALMANS® han sido especialmente formulados con excipientes insolubles para impedir el uso de esta droga por inyección.

#### Tolerancia y dependencia.

Durante la fase de inducción del tratamiento de mantenimiento con METACALMANS®, los pacientes deben abandonar el consumo de heroína y pueden presentar síntomas típicos de abstinencia (lagrimeo, rinorrea, estornudos, bostezos, etc.), que deben diferenciarse de los efectos secundarios de metadona. Con el uso continuado de metadona puede desarrollarse dependencia física y psicológica del tipo de la dependencia a la morfina, así como tolerancia. La interrupción brusca del tratamiento, en pacientes con dependencia física, puede precipitar un síndrome de abstinencia. La administración de dosis habituales de un antagonista opiáceo a un paciente con dependencia física de metadona u otros opiodes precipita un síndrome de abstinencia agudo. La severidad de los síntomas dependerá del grado de dependencia del sujeto y de la dosis de antagonista administrada. Por consiguiente, en este tipo de pacientes, debe evitarse en lo posible la administración de antagonistas opiodes. Si fuera necesaria su utilización en pacientes dependientes para tratar una depresión respiratoria grave, el antagonista debe administrarse con sumo cuidado, mediante escalonamiento con dosis más bajas que las habituales.

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.P. 10024

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE

#### Ansiedad.

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

#### Hipotensión.

Se utilizará con precaución en pacientes hipotensos.

Pacientes de riesgo.

En pacientes de edad avanzada o con las funciones orgánicas deterioradas y en pacientes con insuficiencia hepática o renal, hipotiroidismo o enfermedad de Addison, METACALMANS® se administrará con especial precaución, debiendo reducirse la dosis.

#### Dolor abdominal.

La administración de METACALMANS® u otros opioides puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de los pacientes con abdomen agudo.

Determinaciones analíticas.

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

#### Uso en deportistas.

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

#### Interacción con otros depresores del Sistema Nervioso central

La metadona debe usarse con precaución y en dosis reducidas en pacientes que reciben concomitantemente otros analgésicos narcóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos y otros depresores del SNC (incluyendo alcohol). Podrían producirse depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda o coma.

#### Lesiones de cabeza y presión intracraneal incrementada

Los efectos depresores respiratorios de la metadona y su capacidad de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden estar marcadamente exagerados en presencia de presión intracraneal elevada. Más aún, los narcóticos producen efectos colaterales que pueden oscurecer el curso clínico del paciente con lesiones en la cabeza. En tales

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE



pacientes, la metadona deberá ser usada con precaución y sólo si es considerada esencial.

#### Trastornos hepáticos

Se debe actuar con cautela en los casos de deficiencia hepática leve o moderada, dado que este tipo de pacientes puede correr el riesgo de que aumente la exposición sistémica a la metadona tras dosis múltiples. La metadona puede causar encefalopatía portosistémica en pacientes con daño hepático grave. Igual que otros opiáceos, la metadona puede provocar problemas de estreñimiento, lo que resulta especialmente peligroso en pacientes con insuficiencia hepática graves. Se deben tomar medidas preventivas para evitar el estreñimiento. Se recomienda precaución en pacientes con trastornos de las vías biliares.

#### Asma y otras condiciones respiratorias

La metadona deberá ser usada con cautela en pacientes con ataques agudos de asma, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonale y en individuos con reserva respiratoria sustancialmente disminuida, depresión respiratoria preexistente, hipoxia o hipercapnia. En tales pacientes, aún la dosis terapéutica usual de narcóticos puede disminuir la función respiratoria incrementando simultáneamente la resistencia de las vías aéreas hasta el punto de la apnea.

#### Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiera supervisión y tratamiento de reposición con glucocorticosteroides. Algunos de los síntomas de la insuficiencia suprarrenal son: náuseas, vómitos, pérdida del apetito, cansancio, debilidad, mareo o hipotensión arterial.

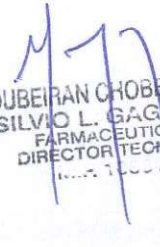
#### Disminución de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina

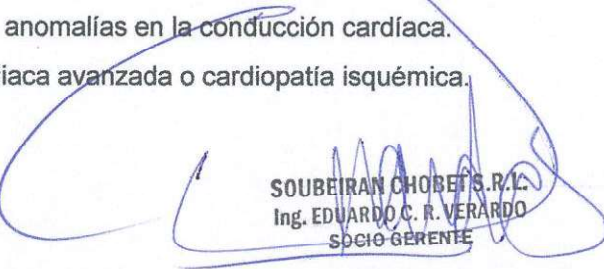
El consumo a largo plazo de analgésicos opioides puede asociarse con una disminución de los niveles de las hormonas sexuales y un aumento de la prolactina. Los síntomas son, entre otros, una disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

#### Prolongación del intervalo QT

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

- Antecedentes de anomalías en la conducción cardíaca.
- Enfermedad cardíaca avanzada o cardiopatía isquémica.

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
1998.10.01

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE

- Enfermedad hepática.
  - Antecedentes familiares de muerte súbita.
  - Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.
  - Tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.
  - Tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 (ver sección 4.5).
- Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento y dos semanas después del inicio del tratamiento, con objeto de verificar y cuantificar el efecto de metadona sobre el intervalo QT. También se recomienda realizar un electrocardiograma antes de aumentar la dosis asumida.

#### Conducción y utilización de máquinas

Debido a la disminución de la vigilancia inducida por este medicamento, se llama la atención sobre los riesgos de conducción de vehículos o utilización de máquinas.

#### Embarazo

Todavía no ha sido establecida la seguridad acerca de su uso en el embarazo, no estableciéndose los posibles efectos adversos en el desarrollo del feto.

La metadona no está recomendada para analgesia obstétrica debido a que la larga duración de la acción aumenta las probabilidades de depresión respiratoria en el recién nacido.

#### Lactancia

La metadona se excreta en la leche materna en bajos niveles, por lo que sólo se administrará a madres lactantes cuando los beneficios para el lactante superen los posibles riesgos. La lactancia en estas condiciones podría prevenir la aparición de un síndrome de abstinencia por impregnación opiácea intrauterina en el recién nacido. La decisión de recomendar la lactancia debería tener en cuenta la recomendación de un especialista sanitario y se debería analizar si la mujer está tomando una dosis estable de mantenimiento de metadona, así como cualquier consumo continuado de sustancias ilícitas. Si se está considerando dar el pecho, la dosis de metadona debería ser lo más baja posible. El médico prescriptor debe recomendar a las madres lactantes que vigilen al bebé para detectar sedación y dificultades respiratorias y que acudan al médico inmediatamente si esto ocurre. Aunque la cantidad de metadona excretada en la leche materna no es suficiente para eliminar completamente los síntomas de abstinencia en los bebés, puede atenuar la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal. Si es necesario

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
1111 1111

  
SOUBEIRAN CHOBETS.R.L.  
Ing. EDUARDO C. A. VERARDO  
SOCIO GERENTE



abandonar la lactancia, debería hacerse de forma gradual, ya que un destete brusco podría aumentar los síntomas de abstinencia en el lactante.

#### Uso en niños

Hasta la fecha no existe experiencia clínica documentada para establecer un régimen de dosificación en niños. Por lo tanto la utilización de metadona en niños no está recomendada. Los niños de hasta dos años pueden ser más susceptibles de los efectos de esta droga, especialmente los efectos depresores respiratorios. La ocurrencia de excitación paradójica es especialmente factible en pacientes pediátricos que reciben analgésicos opiáceos.

No debe utilizarse en menores de 18 años.

#### **PRECAUCIONES**

Este medicamento puede causar hábito

Interacciones con drogas:

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

El uso simultáneo de opioides y fármacos sedantes, como las benzodiazepinas o fármacos relacionados puede producir una potenciación de la depresión respiratoria y del sistema nervioso central y descenso de la presión arterial, particularmente en pacientes ancianos. Sin embargo, la administración de otros opiáceos (agonistas parciales), como buprenorfina o pentazocina puede precipitar síntomas de abstinencia en un paciente adicto a metadona. Antagonistas opiáceos Naloxona antagoniza la depresión respiratoria y del sistema nervioso central y el efecto analgésico de metadona. La administración de naltrexona a un paciente adicto a metadona, precipita rápidamente la aparición de síntomas de abstinencia prolongados. De manera similar, buprenorfina y pentazocina pueden precipitar síntomas de abstinencia.

*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. Antagonistas opiáceos. Naloxona antagoniza la depresión respiratoria y del sistema nervioso central y el efecto analgésico de metadona. La administración de naltrexona a un

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. BAGLIUINI  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
ING. EDUARDO RIVERARDO  
SOCIO GERENTE



paciente adicto a metadona, precipita rápidamente la aparición de síntomas de abstinencia prolongados.

*Alcohol y medicamentos 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.

Antagonistas opiáceos

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

Fármacos serotoninérgicos

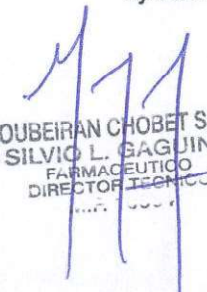
El síndrome serotoninérgico puede producirse con la administración simultánea de metadona con petidina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y fármacos con serotonina como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos (ADT). Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden ser cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

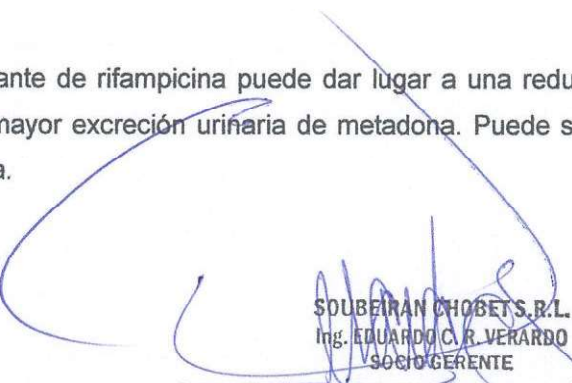
Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs). Los IMAOs pueden potenciar y prolongar los efectos depresores de metadona. También pueden producir estimulación del sistema nervioso central. Por consiguiente, debe evitarse la administración de metadona en asociación con un IMAO y deben transcurrir dos semanas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

Antibióticos

Rifampicina:

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

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE

#### Ciprofloxacina:

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

#### Eritromicina:

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

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

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

#### Antagonistas de receptores H2

La administración conjunta de antagonistas de receptores H2 como cimetidina, potencia los efectos de metadona, por desplazamiento de ésta de sus lugares de fijación a las proteínas plasmáticas.

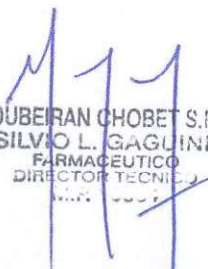
#### Antirretrovirales (como nevirapina, efavirenz, ritonavir, abacavir)

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

#### Inhibidores de la isoenzima CYP3A4

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

#### Metadona y prolongación del intervalo QT

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. B. VERARDO  
SOCIO GERENTE



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

#### Fármacos que modifican el pH urinario

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

#### Hierba de San Juan

Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona.

#### Zumo de pomelo

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

#### Otros fármacos

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

En general, metadona provoca reacciones adversas similares a las de la morfina.

Las reacciones adversas más graves de metadona, como ocurre con otros opioides son la depresión respiratoria y, en menor medida, la hipotensión, habiendo ocurrido casos de parada respiratoria, shock y parada cardiaca. Las reacciones adversas más frecuentes son mareo, sedación, náuseas, vómitos e hiperhidrosis. Estos efectos parecen ser más intensos en pacientes ambulatorios y en aquellos que no presentan dolor crónico intenso.

En dichos pacientes es recomendable el empleo de dosis más bajas.

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

Atendiendo a su clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se pueden agrupar en:

Exploraciones complementarias: raramente intervalo QT del electrocardiograma prolongado.

Trastornos cardíacos: parada cardiaca, bradicardia, palpitaciones, y Torsade de Pointes.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, sedación, cefalea, síncope, presión intracraneal aumentada, particularmente cuando existen valores previos elevados.

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. B. VERARDO  
SOCIO GERENTE



Trastornos oculares: Visión borrosa, miosis, ojos secos. Nistagmo, estrabismo, agudeza visual reducida

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar, exacerbación del asma, sequedad nasal, depresión respiratoria, particularmente con dosis altas. Raramente Paro respiratorio

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, boca seca, estreñimiento.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria, tenesmo vesical, efecto antidiurético.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria (raramente urticaria hemorrágica), erupción, prurito, hiperhidrosis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Retención de líquidos. Anorexia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia

Trastornos vasculares: hipotensión, shock, rubefacción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema

Trastornos hepatobiliares: cólico biliar

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disminución de la potencia sexual, galactorrea, dismenorrea, amenorrea.

Trastornos psiquiátricos: estado de ánimo eufórico, disforia, insomnio, agitación, desorientación, líbido disminuida.

## **SOBREDOSIFICACION**

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

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE

metadona, no está indicado el uso de estimulantes respiratorios. Pueden utilizarse otras medidas de soporte vital y tratamiento sintomático habitual: oxigenoterapia, vasopresores, fluidos intravenosos, etc.

NOTA: En un individuo físicamente dependiente de narcóticos, la administración de la dosis usual de un antagonista narcótico precipitará un síndrome de abstinencia aguda. La severidad de este síndrome dependerá del grado de dependencia física y de la dosis de antagonista administrada. El uso de un antagonista narcótico en tales personas deberá ser evitado, de ser posible. Si el antagonista debe ser usado para tratar una depresión respiratoria seria en un paciente físicamente dependiente, el mismo deberá ser administrado con extremo cuidado y en dosis más pequeñas que las usuales.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con algunos de los centros de toxicología del país:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: Tel (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

#### **CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente controlada (15° a 30° C). Mantener el envase firmemente tapado, proteger de la luz.

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

#### **PRESENTACION**

Metacalmans® 5 mg, comprimidos orales, 25 y 100 comprimidos. Los últimos de uso hospitalario.

Metacalmans® 10 mg, comprimidos orales, 25 y 100 comprimidos. Los últimos de uso hospitalario.

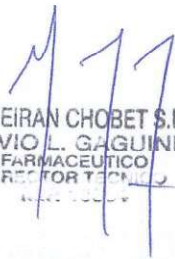
Metacalmans® 40 mg, comprimidos dispersables, 25 y 100 comprimidos. Los últimos de uso hospitalario.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° 54.711**

**SOUBEIRAN CHOBET S.R.L. – IBERÁ 5055 – C1431 AEI CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES**

**DIRECTOR TÉCNICO: DR. SILVIO L. GAGUINE – FARMACÉUTICO.**

**Versión: febrero 2021**

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
SILVIO L. GAGUINE  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

  
SOUBEIRAN CHOBET S.R.L.  
Ing. EDUARDO C. R. VERARDO  
SOCIO GERENTE



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-31831506- SOUBERIAN CHOBET - Prospectos - Certificado N54.711

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.03.15 15:20:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.03.15 15:20:56 -03:00