

**Mytedom<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de metadona)**

**Comprimidos**  
**5 e 10 mg**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Mytedom®**

cloridrato de metadona

### **APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 20 comprimidos de 5 mg ou 10 mg

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Comprimidos 5 mg

cloridrato de metadona..... 5 mg

excipiente q.s.p ..... 1 com

(excipiente: sacarose, estearato de magnésio, lactose, celulose microcristalina, talco, polissorbato 80, dióxido de silício, croscarmelose sódica, amido de milho, corante azul de indigotina, laurilsulfato de sódio).

Comprimidos 10 mg

cloridrato de metadona..... 10 mg

excipiente q.s.p ..... 1 com

(excipiente: sacarose, estearato de magnésio, lactose, celulose microcristalina, talco, polissorbato 80, dióxido de silício, croscarmelose sódica, amido de milho, laurilsulfato de sódio).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado para:

- O alívio da dor aguda e crônica intensa, que requer controle por mais de 24 horas, onde não houve melhora com outros analgésicos; \*\*
- Tratamento de desintoxicação de adictos em narcóticos (heroína ou outras drogas similares à morfina),
- Terapia de manutenção temporária de adictos em narcóticos em conjunto com serviços médicos e sociais adequados.

\*\* Limitações para o uso: Risco de adição, potencial de abuso e uso inapropriado. (Vide item “5. Advertências e Precauções”).

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A metadona é utilizada para o alívio da dor intensa oncológica e de outras dores crônicas. Mercadante et al em estudo com pacientes oncológicos, concluiu que o tratamento da dor com metadona promove importante suporte para os pacientes em casa e os riscos são mínimos com doses individualizadas, mesmo em pacientes idosos ou na presença de dor neuropática<sup>2</sup>. Em outro estudo, Shir et al, sugere que a metadona deve ser adicionada ao arsenal terapêutico dos hospitais e ainda conclui que a metadona pode ser utilizada como opioide de primeira escolha em alguns pacientes internados<sup>3</sup>.

Em um estudo<sup>1</sup> conduzido no Brasil em pacientes com dor neuropática não oncológica que não haviam obtido resultados satisfatórios com os tratamentos clássicos, a metadona em baixas doses também se mostrou uma opção eficaz, segura e de baixo custo.

Fonte: <sup>1</sup>JUVER, Jeana Pereira da Silva et al. Uso da Metadona no Tratamento da Dor Neuropática Não-Oncológica. Relato de Casos. Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p.450-459, 2005.

Fonte: <sup>2</sup>MERCADANTE, Sabastiano et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. Journal Of Clinical Oncology, Italy, v. 19, n. 11, p.2898-2904, 2001.

Fonte: <sup>3</sup>SHIR, Yoram et al. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. Regional Anesthesia And Regional Anesthesia And Pain, Jerusalem, n. , p.1109-1113, 2001.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A metadona é um analgésico narcótico sintético com múltiplas ações quantitativamente similares àquelas da

morfina, exercendo suas principais funções sobre o sistema nervoso central e órgãos compostos de músculos lisos, alterando os processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à dor.

A metadona, assim como os outros analgésicos narcóticos, age como agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos no cérebro, medula espinhal e outros tecidos.

As principais ações de valor terapêutico são a analgesia e sedação, e a desintoxicação ou manutenção temporária para evitar ou atenuar os sintomas de supressão durante a desintoxicação na síndrome de abstinência por narcótico.

A síndrome de abstinência da metadona, apesar de qualitativamente similar à da morfina, difere em que o início de ação é mais lento, o curso é mais prolongado e os sintomas são menos graves. Os sintomas aparecem somente após 24 a 48 horas depois da última dose de metadona.

A dose parenteral de 8 a 10 mg de cloridrato de metadona ou a oral de 20 mg é terapêuticamente equivalente a 10 mg de morfina intramuscular. Com a administração de dose única, o início e a duração analgésica das duas drogas são similares.

Quando administrada oralmente, a metadona tem aproximadamente a metade da potência da administração parenteral. A administração oral resulta em queda da ação inicial, em diminuição do pico e aumento da duração do efeito analgésico.

Devido a sua característica lipossolúvel, a metadona administrada por via oral é bem absorvida pelo tubo digestivo, sofrendo um efeito de primeira passagem hepática.

A metadona liga-se à albumina e às outras proteínas plasmáticas e tissulares, o que pode explicar seus efeitos acumulativos e sua lenta velocidade de eliminação, sendo sua taxa de fixação às proteínas plasmáticas de 60 a 90%. As concentrações tissulares de metadona (pulmão, fígado, rim) são superiores à concentração plasmática. A substância atravessa a placenta e é excretada pelo leite materno. A sua meia-vida plasmática é de 12 a 18 horas após a administração oral única.

São observadas variações das concentrações plasmáticas entre os diferentes pacientes toxicômanos. Para os pacientes que estejam recebendo 100 a 200 mg de metadona por dia, a meia-vida plasmática é de 13 a 47 horas.

A metadona é metabolizada principalmente ao nível hepático, onde sofre desmetilação e uma ciclização sem conjugação. Os metabólitos são inativos. Ela é excretada por filtração glomerular sofrendo depois uma reabsorção renal. Isto faz com que haja diminuição do pH urinário.

A excreção urinária é dose-dependente e representa a principal via de eliminação. Após a administração de uma dose única de metadona, 20% são excretados pela urina sob a forma não modificada e 13% sob a forma metabolizada. Também, 20 a 40% da dose inicial são igualmente excretadas pelas fezes sob a forma metabolizada, via bile. A metadona pode ser encontrada no suor e na saliva.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à metadona ou a algum dos componentes da fórmula.

Em casos de insuficiência respiratória grave e asma brônquica aguda em condições não monitoradas ou na ausência de equipamento de ressuscitação ou hipercarbia. E em pacientes com obstrução gastrointestinal suspeita ou conhecida, incluindo íleo paralítico.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**A associação de medicamentos opioides com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC deve ser limitada apenas para os pacientes que possuem opções de tratamento alternativo inadequadas. Se estes medicamentos são prescritos concomitantemente, limitar as doses e duração de cada fármaco ao mínimo possível para alcançar o efeito clínico desejado. Os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos de dificuldade ou diminuição da respiração e/ou sedação, e dos sinais e sintomas associados. Evitar a prescrição de medicamentos opioides para pacientes que tomam benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool.**

##### **Potencial de dependência, abuso e uso inapropriado**

A metadona, assim como outros opioides, pode causar dependência, além de expor ao risco de abuso ou uso inapropriado. Portanto, possui potencial para viciar.

A dependência física e psíquica bem como a tolerância podem se desenvolver após administrações repetidas, motivo pelo qual está deve ser criteriosa no tratamento da dor.

O risco individual para dependência é desconhecido e pode ocorrer inclusive em pacientes sob prescrição apropriada. Monitorar os pacientes em relação à mudança de comportamento ou atitudes.

O risco é maior em pacientes com história familiar ou pessoal de abuso de substâncias (incluindo drogas ilícitas, medicamentos e álcool) ou doenças mentais (como depressão maior). O potencial para dependência, abuso e uso inapropriado, entretanto, não deve coibir a prescrição de metadona no manejo da dor, mas estes pacientes devem ser orientados sobre estes riscos e monitorados quanto a sinais de dependência e uso inapropriado.

Abuso ou uso inapropriado de metadona por outras vias ou meios de administração pode causar superdose

morte. Estratégias para redução dos riscos de uso inapropriado incluem prescrever o medicamento na menor quantidade eficaz e seguir recomendações sobre cuidados no descarte de medicamento não utilizado.

**Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.**

**Depressão respiratória**

O pico do efeito depressor respiratório da metadona ocorre mais tarde e persiste por mais tempo do que o pico do efeito terapêutico, especialmente durante o período inicial de tratamento.

Depressão respiratória severa tem sido relatada com o uso de opioides de longa duração, mesmo nas doses recomendadas. Se a depressão respiratória não for diagnosticada imediatamente e tratada, ela poderá resultar em parada respiratória e óbito. O manejo da depressão respiratória poderá incluir observação, medidas de suporte e uso de antagonistas de opioides, dependendo da condição clínica do paciente.

A retenção de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) derivada da depressão respiratória induzida por opioides pode exacerbar os efeitos sedativos destes medicamentos.

A depressão respiratória severa, com risco de óbito, pode ocorrer em qualquer momento durante o uso de metadona, sendo o risco maior durante o início do tratamento ou após um aumento de dose.

Assim, deve-se monitorar rigorosamente pacientes para depressão respiratória no início do tratamento com metadona e após os aumentos de doses.

Para redução deste risco deve-se prescrever dose apropriada e proceder à titulação de dose de metadona, considerando a condição clínica do paciente e eventuais fármacos concomitantes que deprimam a respiração.

**Ingestão acidental**

A ingestão acidental de até mesmo uma dose de metadona, especialmente por crianças, pode resultar em superdose fatal.

**Prolongamento do intervalo QT, com risco de óbito**

Recomenda-se avaliação cardiológica dos pacientes antes e durante o tratamento com metadona. Evidências apontam que a metadona possui potencial para eventos adversos na condução cardíaca em alguns pacientes. Os efeitos da metadona no intervalo QT têm sido confirmados em estudos laboratoriais *in vivo* e em estudos *in vitro*, com demonstração da inibição nos canais de potássio em células cardíacas. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia séria (*torsades de pointes*) foram observados com metadona, inclusive em pacientes sem história cardíaca prévia. Estes casos foram mais comumente associados, mas não limitados, a doses mais elevadas (> 200 mg/dia). A maioria destes pacientes estavam em tratamento para dor com doses elevadas ou doses múltiplas diárias; entretanto também houve relatos em pacientes no tratamento de manutenção de dependência a opioides com doses comumente utilizadas. Em pacientes tratados com doses mais baixas, o uso de medicação concomitante e/ou condições clínicas como hipocalemia foram observadas como fatores contribuintes.

Deve-se monitorar rigorosamente pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT, como: idosos, presença de distúrbios cardiovasculares, histórico pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT, uso de medicamentos concomitantes conhecidos por aumentar o intervalo QT, que possam afetar a condução cardíaca, causar distúrbios eletrolíticos ou inibir o metabolismo da metadona, hipocalemia e hipomagnesemia. Avaliar os pacientes também durante o tratamento, buscando a presença de fatores de risco que podem ser modificáveis.

Iniciar metadona para tratamento apenas se os benefícios superarem o risco de prolongamento do intervalo QT e desenvolvimento de arritmias. O uso de metadona em pacientes com prolongamento de intervalo QT conhecido não foi sistematicamente avaliado.

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).**

**Síndrome de Abstinência Neonatal**

O uso prolongado de opioides durante a gestação, seja por prescrição ou de forma ilícita, pode resultar em dependência física no neonato. Deve-se monitorar o recém-nascido para sinais e sintomas de abstinência incluindo sucção débil, padrão anormal de sono, irritabilidade, choro excessivo, tremores, rigidez, reflexos hiperativos, aumento da frequência respiratória, diarreia, convulsões, bocejos, espirros, vômitos e febre. A intensidade da síndrome de abstinência neonatal (SAN) nem sempre se correlaciona com a dose ou duração da exposição materna.

A SAN aos opioides pode ser fatal se não for reconhecida e tratada e exige procedimentos de acordo com protocolos e diretrizes específicas para seu manejo. Se ocorrer o uso de opioides em pacientes grávidas, estas

devem ser alertadas em relação ao risco de SAN e deve-se garantir que o tratamento adequado estará disponível. A relação entre os riscos da SAN e os benefícios do uso materno de metadona associa-se com a condição clínica, dor ou dependência materna e os riscos de tratamentos alternativos utilizados.

### **Populações especiais**

#### **Uso em pacientes com asma brônquica aguda ou severa**

O uso de metadona em pacientes com asma brônquica aguda ou severa em ambiente não monitorado ou na ausência de equipamento de ressuscitação está contraindicado.

Deve haver cuidado quando for administrado a pacientes que tenham ataques agudos de asma e doença pulmonar obstrutiva, diminuição da reserva respiratória, hipóxia ou hipercapnia. Sua administração pode resultar em depressão respiratória aguda.

A administração de metadona ou outros narcóticos pode encobrir o diagnóstico ou o curso clínico em pacientes com condições abdominais agudas.

#### **Uso em pacientes com doença pulmonar crônica**

Pacientes tratados com metadona que tem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) significativa ou cor pulmonale, e aqueles com uma reserva respiratória substancialmente diminuída, hipóxia, hipercapnia ou depressão respiratória pré-existente estão em maior risco de diminuição do drive respiratório e apneia, mesmo utilizando doses terapêuticas recomendadas do fármaco.

#### **Uso em pacientes idosos**

Pacientes idosos (com 65 anos ou mais) podem ter sensibilidade aumentada à metadona. Esses pacientes também estão mais prováveis a sofrerem de hipertrofia prostática ou obstrução e de insuficiência da função renal relacionada à idade e provavelmente podem ter retenção urinária induzida por opioide. Além disso, pacientes idosos podem metabolizar ou eliminar essa medicação mais lentamente que adultos jovens.

Em geral, deve-se ter cautela na seleção de dose para pacientes idosos, utilizando a menor dose clínica eficaz, atentando-se para a diminuição da frequência de função hepática, renal, cardíaca ou respiratória, de doenças concomitantes ou uso de outra terapia medicamentosa.

Doses baixas ou longos intervalos de doses que os normalmente recomendados para adultos, podem ser exigidos, e geralmente são terapeuticamente efetivos para estes pacientes.

#### **Pacientes idosos, debilitados ou apresentando caquexia**

Há maior probabilidade de depressão respiratória com risco de óbito em pacientes idosos, debilitados ou apresentando caquexia, pois estas populações apresentam padrões de farmacocinética e depuração plasmática alterados em relação aos pacientes mais jovens e saudáveis (podem metabolizar ou eliminar essa medicação mais lentamente).

Analgésicos alternativos não opioides devem ser considerados. A metadona deve ser utilizada apenas sob supervisão médica e com a menor dose efetiva.

#### **Uso pediátrico**

A segurança, efetividade e farmacocinética da metadona em pacientes pediátricos abaixo de 18 anos de idade não foi estabelecida.

#### **Gravidez**

Categoria de risco C. Não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

A relação risco-benefício deve ser considerada quando metadona for utilizada por pacientes grávidas, pois foram relatados casos de gestantes participantes de programas de manutenção associados com angústia fetal e baixo peso de nascimento. O vício não tratado de opioides na gravidez está associado a reações adversas obstétricas.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Trabalho de parto e parto**

A metadona não é recomendada para analgesia obstétrica, uma vez que opioides atravessam a placenta e sua longa duração de ação aumenta o risco de depressão respiratória e efeitos psicofisiológicos em neonatos. Analgésicos opioides podem prolongar o parto e alterar os padrões de contração uterina.

É importante que haja monitorização dos neonatos expostos a analgésicos opioides durante o parto quanto a sinais de sedação excessiva e depressão respiratória.

### **Lactação**

A metadona é excretada em baixas concentrações no leite humano. Deve ser considerada a relação risco-benefício quando há administração de metadona a pacientes que estejam amamentando, devido aos riscos de eventos adversos e dependência no lactente.

Foram relatados casos de sedação e depressão respiratória em lactentes. Mulheres em tratamento com metadona com potencial de amamentação, devem ser alertadas e instruídas sobre os riscos e identificação de sinais de possíveis eventos adversos no bebê, com orientação de contato médico imediato se necessário. Bebês eventualmente amamentados por mães que utilizam a metadona devem ser desmamados gradualmente, para evitar o desenvolvimento de sintomas de abstinência.

### **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano

### **Infertilidade**

O uso crônico de opioides pode reduzir a fertilidade em mulheres e homens com potencial reprodutivo. Não se sabe se esses efeitos sobre a fertilidade são reversíveis. A função reprodutiva em homens pode ser diminuída pelo tratamento com metadona; foram relatadas reduções no volume de ejaculação e vesículas seminais e secreções de próstata. Além disso, foram relatadas reduções nos níveis séricos de testosterona e motilidade espermática e anormalidades na morfologia espermática.

Em estudos publicados com animais, a metadona produziu uma regressão significativa de órgãos sexuais principais e testículos de ratos e camundongos machos. A administração de metadona a ratas prenhas reduziu a testosterona sanguínea e a androstenediona em descendentes masculinos.

### **Insuficiência hepática**

Como metadona sofre metabolização hepática, pacientes com insuficiência hepática poderão apresentar risco para aumento de exposição sistêmica deste medicamento após administração de múltiplas doses. Recomenda-se, portanto, iniciar com doses mais baixas e titular lentamente. Monitorar cuidadosamente em relação a sinais de depressão respiratória e do SNC.

### **Insuficiência renal**

Como a metadona e seus metabólitos são excretados na urina em grau variável, recomenda-se iniciar o tratamento em pacientes com insuficiência renal com doses mais baixas e com intervalos maiores. Monitorar cuidadosamente em relação a sinais de depressão respiratória e do SNC.

### **Síndrome serotoninérgica**

Foram relatados casos de síndrome serotoninérgica, que pode ser fatal, durante o uso concomitante de metadona com medicamentos serotoninérgicos (ex: inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina - vide Interações Medicamentosas), mesmo em doses recomendadas.

Se o uso concomitante for necessário, observe cuidadosamente o paciente, particularmente durante o início do tratamento e o ajuste da dose. Descontinuar se houver suspeita de síndrome serotoninérgica.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonômica, desordens neuromusculares e sintomas gastrointestinais.

### **Insuficiência adrenal**

O uso de opioides foi relacionado com casos de insuficiência adrenal e relatados mais frequentemente após um mês de uso. Sintomas relacionados à insuficiência adrenal podem incluir náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e pressão arterial baixa.

Realizar diagnóstico e tratamento adequado se ocorrer insuficiência adrenal. Recomenda-se descontinuar o opioide. Outros opioides podem ser testados, pois alguns relatos demonstraram o uso de um opioide diferente sem recorrência de insuficiência adrenal. Não há nenhum opioide específico que esteja associado à insuficiência adrenal.

### **Testes da função da tireoide**

O uso de metadona pode causar alteração em testes da função da tireoide (aumento de T3, T4, FTI e TBG). Monitorar para estado de eutireoidismo com níveis de TSH e T3 e T4 livres.

Este medicamento deve ser usado com cautela e a dose inicial deve ser reduzida para pacientes com hipotireoidismo e doença de Addison.

### **Efeito hipotensivo**

A administração de metadona pode resultar em hipotensão severa, incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais. Existe um aumento deste risco em pacientes cuja capacidade de manter sua pressão sanguínea normal já tenha sido comprometida, por redução de volume sanguíneo ou pela administração de determinados medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC), como os fenotiazínicos ou anestésicos em geral. Deve-se monitorar estes pacientes em relação a sinais de hipotensão após início e durante a titulação da dose de metadona.

O uso de metadona deve ser evitado em pacientes com choque circulatório, uma vez que a metadona pode causar vasodilatação e reduzir o débito cardíaco e a pressão arterial.

### **Uso em pacientes com traumatismo craniano, tumor cerebral, pressão intracraniana aumentada ou alteração do nível de consciência**

Os efeitos depressores respiratórios da metadona e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cerebrospinal pode ser muito aumentada na presença de pressão intracraniana aumentada. Além disso, os narcóticos produzem efeitos colaterais que podem encobrir o curso clínico dos pacientes com lesões intracranianas. Em tais pacientes, a metadona deve ser usada com cuidado e somente se houver muita necessidade.

Monitorar os pacientes tratados com metadona e que se apresentem mais susceptíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO<sub>2</sub> para sinais de sedação e depressão respiratória, principalmente durante o início do tratamento com metadona, pois este medicamento poderá reduzir o estímulo respiratório e aumentar ainda mais a pressão intracraniana. Opioides também podem encobrir o quadro clínico de pacientes com traumatismo craniano.

Evitar o uso de metadona nestes pacientes e naqueles com alteração de consciência ou coma.

### **Uso em pacientes com afecções gastrointestinais**

A metadona é contraindicada em pacientes com obstrução gastrointestinal suspeita ou conhecida, incluindo íleo paralítico. A metadona pode causar espasmo do esfíncter de Oddi. Deve-se monitorar pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, em relação à piora dos sintomas. Opioides podem aumentar os níveis de amilase sérica.

Os opioides podem mascarar o diagnóstico ou o curso clínico de pacientes com abdômen agudo.

Deve-se monitorar os pacientes em relação a sinais de retenção urinária ou redução da motilidade gástrica quando metadona for utilizada com medicamentos anticolinérgicos.

### **Uso em pacientes com doenças ou crises convulsivas**

A metadona pode agravar convulsões em pacientes com doenças convulsivas e pode induzir ou agravar crises convulsivas em certas condições clínicas.

Durante o tratamento com metadona deve-se monitorar a incidência de crises convulsivas em pacientes que apresentem história de doença convulsiva.

### **Abstinência**

Evite o uso de analgésicos agonistas/antagonistas mistos (por exemplo, pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonistas parciais (como a buprenorfina) em pacientes em tratamento com agonistas opioides puros, incluindo metadona, pois podem reduzir o efeito analgésico e precipitar sintomas de abstinência.

Ao descontinuar a metadona, diminua gradualmente a dose. Não descontinuar abruptamente.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

A metadona pode prejudicar as habilidades mentais e físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas, como dirigir veículos ou operar máquinas. Os pacientes devem ser alertados a não executar tais tarefas, a menos que sejam tolerantes aos efeitos de metadona.

**Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

### **Ansiedade**

Pelo fato da metadona, tal como usada por pacientes tolerantes em dose de manutenção constante, não ser um tranquilizante, os pacientes mantidos com este fármaco reagirão aos problemas cotidianos e ao estresse com os mesmos sintomas de ansiedade que outros indivíduos. O médico não deve confundir tais sintomas com aqueles da abstinência narcótica, não devendo também tratar a ansiedade aumentando a dose de metadona. A ação da

metadona no tratamento de manutenção é limitado ao controle dos sintomas narcóticos sendo ineficiente para o alívio da ansiedade geral.

**Atenção: Contém sacarose (tipos de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.**

**Atenção: Contém lactose (tipos de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.**

**Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.**

**Mytedom 5 mg:**

**Atenção: Contém o corante azul de indigotina.**

**Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com analgésicos opioides (como a metadona) devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Medicamentos que interferem com isoenzimas do citocromo P450

Considerar ajustes de dose ao utilizar medicamentos concomitantes que interferem com as isoenzimas do citocromo P450, devido aos riscos de manifestação de sinais e sintomas decorrentes do aumento ou diminuição dos níveis plasmáticos de metadona.

Se o uso concomitante for necessário, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação.

As enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo (N-desmetilação) da metadona incluem: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 ou CYP2D6.

A relação entre o tratamento com inibidores ou indutores de enzimas do citocromo P450, seu efeito na concentração plasmática e a dose de metadona está descrito na tabela abaixo:

Medicamentos	Efeito	Consequência	Conduta	Exemplos
Inibidores (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 ou CYP2D6)	Podem aumentar a concentração plasmática da metadona	Possível aumento de reações adversas aos opioides	Ao descontinuar ou introduzir medicamentos inibidores, recomenda-se ajustar a dose de metadona	Antibióticos macrolídeos, (eritromicina), agentes antifúngicos azólicos, (cetoconazol, fluconazol), inibidores da protease (ritonavir), alguns inibidores seletivos da recaptção da serotonina (sertralina, fluvoxamina).
Indutores (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9)	Podem diminuir a concentração plasmática de metadona	Diminuição da eficácia. Pode desencadear sintomas de abstinência.	Ao descontinuar ou introduzir medicamentos indutores, recomenda-se ajustar a dose de metadona	Rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erva de São João, fenobarbital.

### Benzodiazepínicos e outros depressores do sistema nervoso central

Impacto clínico	O uso concomitante de metadona com álcool ou outros depressores de SNC incluindo drogas ilícitas, podem aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e óbito. Deve ser evitada a ingestão de bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool.
-----------------	---

Intervenção	Estas substâncias devem ser usadas concomitantemente apenas em pacientes para os quais as alternativas de tratamento são inadequadas. Doses devem ser ajustadas ao mínimo necessário e tituladas de acordo com a resposta clínica. Estes pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sinais de depressão respiratória e sedação.
Exemplos	Benzodiazepínicos e outros sedativos/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relaxantes musculares, anestésicos gerais, antipsicóticos, outros opioides e álcool.

#### **Agentes potencialmente arritmogênicos**

Impacto clínico	Podem ocorrer interações farmacodinâmicas com o uso concomitante de metadona e agentes potencialmente arritmogênicos ou fármacos capazes de induzir alterações eletrolíticas (hipomagnesemia, hipocalemia)
Intervenção	Monitorar os pacientes em relação a alterações na condução cardíaca
Exemplos	Fármacos com potencial conhecido de prolongar o intervalo QT: antiarrítmicos de classe Ie III, alguns neurolépticos, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores de canal de cálcio. Fármacos capazes de induzir alterações eletrolíticas: diuréticos, laxativos e, em raros casos, hormônios mineralocorticoides

#### **Fármacos serotoninérgicos**

Impacto clínico	O uso concomitante de opioides com outros fármacos que afetam o sistema neurotransmissor serotoninérgico resultou na síndrome serotoninérgica,
Intervenção	Se o uso concomitante for estritamente necessário, observar o paciente cuidadosamente, especialmente no início do tratamento e caso haja ajuste de dose. Descontinuar a metadona caso suspeita de síndrome serotoninérgica.
Exemplos	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (ISRNs), antidepressivos tricíclicos (ATCs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT <sub>3</sub> , fármacos que prejudicam o metabolismo da serotonina (ex: mirtazapina, trazodona, tramadol), inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (aqueles para tratamento de transtornos psiquiátricos e outros, tais como linezolida e azul de metileno intravenoso).

#### **Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)**

Impacto clínico	As interações de IMAO com opioides podem se manifestar como síndrome serotoninérgica ou toxicidade de opioides (ex: depressão respiratória, coma).
Intervenção	O uso de metadona não é recomendado para pacientes que tomam IMAO ou dentro de 14 dias após a interrupção desse tratamento.

#### **Agonista/antagonista opioide misto e agonista opioide parcial**

Impacto clínico	Podem reduzir o efeito analgésico de metadona e/ou precipitar sintomas de abstinência
Intervenção	Evitar o uso concomitante
Exemplos	Butorfanol, nalbufina, pentazocina, buprenorfina.

#### **Relaxantes musculares**

Impacto clínico	A metadona pode aumentar a ação de bloqueio neuromuscular dos relaxantes do músculo esquelético e produzir um aumento do grau de depressão respiratória
Intervenção	Monitorar os pacientes para sinais de depressão respiratória e diminuir a dose de metadona e/ou do relaxante muscular caso necessário.

#### **Diuréticos**

Impacto clínico	Os opioides podem reduzir a eficácia dos diuréticos induzindo a liberação de hormônio antidiurético.
Intervenção	Monitorar os pacientes para sinais de diurese diminuída e/ou efeitos na pressão sanguínea. Aumentar a dose do diurético caso necessário.

#### **Fármacos anticolinérgicos**

Impacto clínico	O uso concomitante de fármacos anticolinérgicos pode resultar em aumento do risco de retenção urinária e constipação severa que poderá evoluir para íleo paralítico.
Intervenção	Monitorar os pacientes para sinais de retenção urinária ou motilidade gástrica reduzida.

### **Efeito paradoxal de agentes antirretrovirais à metadona**

O uso concomitante de certos agentes antirretrovirais com ação inibidora em CYP3A4, isolados ou em combinação, como abacavir, amprenavir, darunavir + ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir + ritonavir, saquinavir + ritonavir e tipranavir + ritonavir resulta em aumento da depuração ou redução dos níveis plasmáticos de metadona. Este efeito poderá resultar em redução da eficácia de metadona.

### **Efeito da metadona em outros agentes antirretrovirais**

Didanosina e estavudina: Estudos mostram que a metadona diminui a curva AUC e os níveis do antirretroviral.

Zidovudina: Associação com metadona pode resultar em efeitos tóxicos.

### **Acidificantes e alcalinizantes urinários**

Aumento do *clearance* da metadona ao pH ácido e diminuição ao pH alcalino.

### **Cimetidina**

Há potencialização dos efeitos da metadona por deslocamento dos sítios de fixação proteica.

### **Interações com testes laboratoriais**

Foram relatados testes de urina falso-positivos para metadona por vários fármacos, incluindo difenidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina e verapamil.

### **Interações com alimentos**

O *grapefruit*, ou toranja, contém um inibidor da isoenzima CYP3A4 do citocromo 450, que pode aumentar a biodisponibilidade da metadona.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 24 meses, após a data de fabricação impressa na embalagem externa. Este medicamento deve ser armazenado em sua embalagem original até o momento do uso.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

#### **Características físicas e organolépticas**

O **Mytedom® 5 mg** - comprimido apresenta-se como um comprimido plano, sulcado, com 7 mm de diâmetro de cor azul claro.

O **Mytedom® 10 mg** - comprimido apresenta-se como um comprimido plano, sulcado, com 7 mm de diâmetro de cor branca.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Informações gerais**

A prescrição deve ser realizada por médico com bom conhecimento no uso de opioides. A metadona possui meia vida de eliminação longa (> 40 horas), e duração de ação média de 4 a 8 horas. Há variabilidade intra e interpaciente na absorção, metabolismo e potência analgésica relativa do fármaco. A dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade da dor e a resposta do paciente e na menor dose eficaz possível. Pode ser necessário exceder a dose usual recomendada nos casos de dor aguda excepcional ou naqueles pacientes que tenham se tornado tolerantes ao efeito do entorpecente analgésico. Monitorização do paciente quanto aos eventos de depressão respiratória, uso inapropriado ou abuso e associação com outros fármacos.

### **Para a Dor:**

- Adultos: 2,5 a 10 mg por via oral a cada 6, 8 ou 12 horas dependendo da avaliação do médico.

Para o uso crônico, a dose e o intervalo da administração devem ser ajustados de acordo com a resposta do paciente.

### **Para a Dependência de Narcóticos:**

- Adultos de 18 anos de idade ou mais: **Para desintoxicação:** Primeiramente, 15 a 30 mg uma vez ao dia. A dose máxima por dia sugerida é de 40 mg, entretanto a adequação fica a critério do médico responsável após criteriosa avaliação da situação clínica do paciente e possibilidade de monitorização adequada. O médico deve diminuir gradualmente a dose até que não haja mais necessidade do produto.
- Para manutenção:** A dose deve ser determinada pelas necessidades de cada paciente, até um máximo de 120 mg.

### Conversão de outros opioides para metadona via oral

A conversão para metadona é complexa devido especialmente aos seguintes fatores:

- Alta variabilidade interpaciente na absorção, metabolismo e potência analgésica relativa do fármaco.
- A meia vida de eliminação da metadona é longa e altamente variável entre os indivíduos.
- A potência da metadona em relação a outros analgésicos opioides é não linear e aumenta com o aumentada dose.
- A superestimação da dose de metadona pode levar a depressão respiratória fatal.

Dessa forma, a conversão de outros opioides para metadona deve ser realizada apenas por profissional de saúde experiente com o uso de opioides, avaliando o quadro clínico e as características individuais particulares de cada paciente.

A tabela apresentada a seguir é um guia apresentando as doses mais comumente utilizadas para a conversão de morfina oral para metadona oral.

Tabela 1: Fatores de conversão de morfina oral para metadona oral

Dose total diária de morfina oral	Dose diária estimada de metadona oral como porcentagem da dose total diária equivalente de morfina
< 100 mg	20% a 30%
100 a 300 mg	10% a 20%
300 a 600 mg	8% a 12%
600 a 1000 mg	5% a 10%
> 1000 mg	< 5%

- Esta **não** é uma tabela de doses equianalgésicas
- Os fatores de conversão nesta tabela são apenas para a conversão **de** morfina oral **para** metadona oral
- Esta tabela **não** deve ser usada para conversão **de** metadona oral **para** outro opioide, pois poderá resultar em superestimação da dose do novo opioide e superdose fatal.
- **A tabela deve ser utilizada apenas como guia para uso em adulto. Para o cálculo da dose necessária, é essencial a experiência clínica e o conhecimento da condição física, idade e peso corpóreo dos pacientes**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os maiores riscos envolvidos com a utilização de metadona, bem como com outros analgésicos entorpecentes são a depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque, tendo também ocorrido parada cardíaca.

As reações adversas mais frequentemente observadas incluem delírio, tontura, sedação, náuseas, vômitos e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais pronunciados em pacientes ambulatoriais e naqueles que não estão sofrendo de dor grave. Para estes pacientes recomendam-se doses menores.

Algumas reações adversas, em pacientes ambulatoriais, podem ser diminuídas se o paciente estiver deitado.

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com o sistema de classe de órgãos, e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

### Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis):

**Cardiovascular:** rubor da face, arritmias, cardiomiopatia, ECG anormal, extra-sístole, hipotensão (incluindo hipotensão severa), flebite, prolongamento do intervalo QT, taquicardia (incluindo taquicardia ventricular), bradicardia, palpitação, desmaio, síncope, disritmia cardíaca, diminuição do fluxo vascular no ventrículo esquerdo (foi relatado em uso crônico após exercício), edema generalizado, *torsades de pointes*, bigeminismo, insuficiência cardíaca, inversão da onda T e fibrilação ventricular.

**Dermatológico:** eritema e endureção da pele em pacientes com câncer e administração subcutânea de metadona.

Endócrino/Metabólico: hipocalemia, hipomagnesemia, hipoglicemia, ganho de peso, insuficiência adrenal, deficiência da biossíntese de testosterona, diminuição da testosterona, galactorreia (aumento significativo da prolactina sérica; foi visto após ingestão aguda de metadona em pacientes de programa de desintoxicação de heroína), ginecomastia e hipogonadismo.

Gastrointestinal: boca seca, glossite, anorexia, constipação e espasmo do trato biliar, dor abdominal e apetite anormal - distúrbios de apetite.

Hepático: hepatotoxicidade.

Imunológico: anafilaxia e reação de sensibilidade cruzada.

Alérgico: prurido, urticária, edema, outras erupções na pele e, raramente, urticária hemorrágica.

Musculoesquelético: calcificação e ossificação muscular - fibromatose musculoesquelética dois relatos de casos após uso intramuscular prolongado de 20 e 30 anos respectivamente.

Neurológico: leucoencefalopatia tóxica aguda, mioclonia, convulsão (pode aumentar a frequência de convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos e aumentar o risco em outras situações clínicas associadas a convulsões), sonolência, confusão e alucinação.

Psiquiátrico: distúrbio psicótico com alucinações induzidas por opioides.

Geniturinário: retenção urinária, efeito anti-diurético, redução da libido e/ou potência, amenorreia e atraso à micção; hesitação ao urinar.

Reprodutor: distúrbios da menstruação (em tratamento de vício à heroína), relatos ocasionais de irregularidade menstrual, disfunção sexual incluindo impotência, ejaculação precoce ou atrasada ou ainda falha ou redução na ejaculação, redução da vesícula seminal e secreção prostática, diminuição da motilidade do espermatozoide e anormalidades na morfologia do espermatozoide.

Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória e acidose respiratória (foi relatado com uso crônico).

Sistema Nervoso Central: euforia, disforia, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

Hematológico: trombocitopenia reversível foi descrita em paciente viciado em narcótico, com hepatite crônica.

Outros: dependência ao fármaco (pode ocorrer dependência física ou psicológica) nas doses recomendadas, aumento do risco de história pessoal ou familiar de abuso da substância ou doença mental; exemplo: depressão maior, tolerância ao fármaco (ao efeito analgésico), síndrome da retirada do fármaco em recém-nascidos - síndrome de abstinência neonatal (sintomas incluem: irritabilidade, hiperatividade, padrões anormais do sono, choro agudo, tremor, vômitos, diarreia, falha em ganhar peso), síndrome serotoninérgica (sintomas incluem: agitação, alucinação, coma, taquicardia, alteração na pressão sanguínea, hipertermia, hiperreflexia, incoordenação, rigidez muscular, náuseas, vômitos e diarreia), síndrome de transpiração (retirada de opioides), sinais e sintomas de retirada como abstinência, dependência física e psicológica (sintomas incluem: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, transpiração, calafrios, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, lombalgia, artralgia, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, perda de apetite, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, aumento dos batimentos cardíacos, aumento da respiração), insuficiência adrenal e deficiência androgênica.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.**

## 10. SUPERDOSE

A superdose inicia-se dentro de minutos após a administração oral.

### Sintomas

A superdose aguda com metadona pode manifestar-se com miose, depressão respiratória, sonolência que progride para estupor ou coma, flacidez músculo-esquelética que pode progredir para hipotensão, pele fria e úmida, apneia, edema pulmonar, obstrução parcial ou completa das vias aéreas, bradicardia e morte.

Na superdose severa, especialmente pela via intravenosa, podem ocorrer apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e morte.

### **Tratamento**

O tratamento consiste em restabelecer a respiração adequada. Manter vias aéreas livres e instituir ventilação assistida ou controlada, se necessário. Proceder com tratamento de suporte. A naloxona é um antagonista opioide contra a depressão respiratória ou circulatória. O nalmefeno também pode ser utilizado neste caso.

A duração do efeito do **Mytedom**<sup>®</sup> é mais prolongada (36 a 48 horas) do que a duração do efeito da naloxona (1 a 3 horas) e, portanto repetidas doses (ou contínua infusão intravenosa de naloxona) podem ser necessárias. Observar que o antagonista poderá precipitar síndrome de abstinência aguda em pacientes dependentes de opioides.

O paciente deve ser monitorado rigorosamente até que esteja estabilizado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

**Registro: 1.0298.0138**

**Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N° 10.446**

**Registrado e produzido por:**  
**CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**  
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP  
CNPJ N° 44.734.671/0001-51  
Indústria Brasileira

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/XXXX.**



**R\_0138\_02-1**

**Mytedom<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de metadona)**

**Solução Injetável**  
**10 mg/mL**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Mytedom<sup>®</sup>**

cloridrato de metadona

### **APRESENTAÇÃO**

Solução injetável 10 mg/mL

Embalagem com 10 ampolas de 1 mL

Embalagem com 25 ampolas de 1 mL

### **USO INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO:**

Cada mL contém:

cloridrato de metadona ..... 10 mg

veículo estéril q.s.p. .... 1 mL

(veículo: cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio, água para injetáveis).

A solução injetável não contém conservante.

## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado para o alívio da dor aguda e crônica; tratamento de desintoxicação de adictos em narcóticos (heroína ou outras drogas similares à morfina), em conjunto com serviços médicos e sociais adequados e para terapia de manutenção temporária de adictos em narcóticos.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A metadona é utilizada para o alívio da dor intensa oncológica e de outras dores crônicas. Mercadante et al em estudo com pacientes oncológicos, concluiu que o tratamento da dor com metadona promove importante suporte para os pacientes em casa e os riscos são mínimos com doses individualizadas, mesmo em pacientes idosos ou na presença de dor neuropática<sup>2</sup>. Em outro estudo, Shir et al, sugere que a metadona deve ser adicionada ao arsenal terapêutico dos hospitais e ainda conclui que a metadona pode ser utilizada como opioide de primeira escolha em alguns pacientes internados<sup>3</sup>.

Em um estudo<sup>1</sup> conduzido no Brasil em pacientes com dor neuropática não oncológica que não haviam obtido resultados satisfatórios com os tratamentos clássicos, a metadona em baixas doses também mostrou-se uma opção eficaz, segura e de baixo custo.

Fonte: <sup>1</sup>JUVER, Jeana Pereira da Silva et al. Uso da Metadona no Tratamento da Dor Neuropática Não-Oncológica. Relato de Casos. Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p.450-459, 2005.

Fonte: <sup>2</sup>MERCADANTE, Sabastiano et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. Journal Of Clinical Oncology, Italy, v. 19, n. 11, p.2898-2904, 2001.

Fonte: <sup>3</sup>SHIR, Yoram et al. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. Regional Anesthesia And Regional Anesthesia And Pain, Jerusalem, n. , p.1109-1113, 2001.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A metadona é um analgésico narcótico sintético com múltiplas ações quantitativamente similares àquelas da morfina, exercendo suas principais funções sobre o sistema nervoso central e órgãos compostos de músculos lisos, alterando os processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à dor.

A metadona, assim como os outros analgésicos narcóticos, age como agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos no cérebro, medula espinhal e outros tecidos.

As principais ações de valor terapêutico são a analgesia e sedação, e a desintoxicação ou manutenção temporária para evitar ou atenuar os sintomas de supressão durante a desintoxicação na síndrome de abstinência por narcótico.

A síndrome de abstinência da metadona, apesar de qualitativamente similar à da morfina, difere em que o início de ação é mais lento, o curso é mais prolongado e os sintomas são menos graves. Os sintomas aparecem somente após 24 a 48 horas depois da última dose de metadona.

A dose parenteral de 8 a 10 mg de cloridrato de metadona ou a oral de 20 mg é terapeuticamente equivalente a 10 mg de morfina intramuscular. Com a administração de dose única, o início e a duração analgésica das duas drogas são similares.

Quando administrada oralmente, a metadona tem aproximadamente a metade da potência da administração parenteral. A administração oral resulta em queda da ação inicial, em diminuição do pico e aumento da duração do efeito analgésico.

Devido a sua característica lipossolúvel, a metadona administrada por via oral é bem absorvida pelo tubo digestivo, sofrendo um efeito de primeira passagem hepática.

A metadona liga-se à albumina e às outras proteínas plasmáticas e tissulares, o que pode explicar seus efeitos acumulativos e sua lenta velocidade de eliminação, sendo sua taxa de fixação às proteínas plasmáticas de 60 a 90%. As concentrações tissulares de metadona (pulmão, fígado, rim) são superiores à concentração plasmática.

A substância atravessa a placenta e é excretada pelo leite materno. A sua meia-vida plasmática é de 12 a 18 horas após a administração oral única.

São observadas variações das concentrações plasmáticas entre os diferentes pacientes toxicômanos. Para os pacientes que estejam recebendo 100 a 200 mg de metadona por dia, a meia-vida plasmática é de 13 a 47 horas. A metadona é metabolizada principalmente ao nível hepático, onde sofre desmetilação e uma ciclização sem conjugação. Os metabólitos são inativos.

Ela é excretada por filtração glomerular sofrendo depois uma reabsorção renal. Isto faz com que haja diminuição do pH urinário.

A excreção urinária é dose-dependente e representa a principal via de eliminação. Após a administração de uma dose única de metadona, 20% são excretados pela urina sob a forma não modificada e 13% sob a forma metabolizada. Também, 20 a 40% da dose inicial são igualmente excretadas pelas fezes sob a forma metabolizada, via bile. A metadona pode ser encontrada no suor e na saliva.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à metadona ou a algum dos componentes da fórmula.

Em casos de insuficiência respiratória grave e asma brônquica aguda ou hipercarbica. E em pacientes com íleo paralítico.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto possui efeito sedativo e, durante o seu uso, deve ser evitada a ingestão de bebidas alcoólicas, pois pode haver potencialização de seu efeito.

**Dependência:** A metadona pode produzir dependência semelhante àquela da morfina. Portanto possui potencial para viciar. A dependência física e psíquica e a tolerância podem desenvolver-se após repetida administração, motivo pelo qual a sua administração deve ser criteriosa.

Este medicamento deve ser usado com cautela e a dose inicial deve ser reduzida para pacientes idosos ou debilitados, para aqueles com grave diminuição da função hepática e renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral.

**Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.**

**Abdômen agudo:** os opioides podem mascarar o diagnóstico ou o curso clínico de pacientes com abdômen agudo. A metadona é contraindicada em pacientes com íleo paralítico.

**Interação com Outros Depressores do Sistema Nervoso Central:** A metadona deve ser usada com cuidado, com doses reduzidas, em pacientes que estejam recebendo outros analgésicos narcóticos, anestésicos gerais, fenotiazínicos, outros tranquilizantes, sedativos hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do sistema nervoso central, inclusive álcool e drogas ilícitas.

Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

**Ansiedade:** Pelo fato de a metadona, tal como usada por pacientes tolerantes em dose de manutenção constante, não ser um tranquilizante, os pacientes mantidos com esta droga reagirão aos problemas cotidianos e ao estresse com os mesmos sintomas de ansiedade que outros indivíduos. O médico não deve confundir tais sintomas com aqueles da abstinência narcótica, não devendo também tratar a ansiedade aumentando a dose de metadona. A ação da metadona no tratamento de manutenção é limitado ao controle

dos sintomas narcóticos sendo ineficiente para o alívio da ansiedade geral.

**Lesão Craniana e Pressão Intracraniana Aumentada:** Os efeitos depressores respiratórios da metadona e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cerebrospinal pode ser muito aumentada na presença de pressão intracraniana aumentada. Além disso, os narcóticos produzem efeitos colaterais que podem encobrir o curso clínico dos pacientes com lesões intracranianas. Em tais pacientes, a metadona deve ser usada com cuidado e somente se houver muita necessidade.

**Asma e Outras Condições Respiratórias:** Também deve haver cuidado quando for administrado a pacientes que tenham ataques agudos de asma e doença pulmonar obstrutiva, diminuição da reserva respiratória, hipóxia ou hipercapnia. Sua administração pode resultar em depressão respiratória aguda. A administração de metadona ou outros narcóticos pode encobrir o diagnóstico ou o curso clínico em pacientes com condições abdominais agudas.

**Efeito Hipotensivo:** A administração de metadona pode resultar em grave hipotensão em pessoa cuja capacidade de manter sua pressão sanguínea normal já tenha sido comprometida, por um volume de sangue depletado ou pela administração de drogas como os fenotiazínicos ou certos anestésicos.

#### **Prolongamento do intervalo QT, com risco de óbito**

Recomenda-se avaliação cardiológica dos pacientes antes e durante o tratamento com metadona. Evidências apontam que a metadona possui potencial para eventos adversos na condução cardíaca em alguns pacientes. Os efeitos da metadona no intervalo QT têm sido confirmados em estudos laboratoriais *in vivo* e em estudos *in vitro*, com demonstração da inibição nos canais de potássio em células cardíacas. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia séria (*torsades de pointes*) foram observados com metadona, inclusive em pacientes sem histórica cardíaca prévia. Estes casos foram mais comumente associados, mas não limitados, a doses mais elevadas (> 200 mg/dia). A maioria destes pacientes estavam em tratamento para dor com doses elevadas ou doses múltiplas diárias; entretanto também houve relatos em pacientes no tratamento de manutenção de dependência a opioides com doses comumente utilizadas. Em pacientes tratados com doses mais baixas, o uso de medicação concomitante e/ou condições clínicas como hipocalemia foram observadas como fatores contribuintes.

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).**

**Uso em Pacientes Ambulatoriais:** A metadona pode prejudicar as habilidades mental e/ou física necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas como dirigir um veículo ou operar uma máquina, devendo o paciente ser convenientemente alertado. A metadona, como os outros narcóticos, pode produzir hipotensão ortostática em pacientes ambulatoriais.

#### **Gravidez – Categoria de risco C**

**Uso na Gravidez e Amamentação:** Não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A relação risco-benefício deve ser considerada quando do uso de metadona por pacientes grávidas, pois foram relatados casos de mulheres participantes de programas de manutenção associados com angústia fetal no útero e baixo peso de nascimento.

A metadona não é recomendada para analgesia obstétrica, porque sua longa duração de ação aumenta o risco de depressão respiratória neonatal. Também deve ser considerada a relação risco-benefício quando há administração de metadona a pacientes que estejam amamentando e que estejam em programa de manutenção, pois o uso destas doses pode causar dependência física na criança.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

#### **Pacientes Idosos:**

Os pacientes idosos podem estar mais suscetíveis aos efeitos, especialmente aos efeitos de depressão respiratória desses medicamentos. Esses pacientes também estão mais prováveis a sofrerem de hipertrofia

prostática ou obstrução e de insuficiência da função renal relacionada à idade e provavelmente podem ter retenção urinária induzida por opioide. Além disso, pacientes idosos podem metabolizar ou eliminar essa medicação mais lentamente que adultos jovens. Doses baixas ou longos intervalos de doses que os normalmente recomendados para adultos, podem ser exigidos, e geralmente são terapêuticamente efetivos para estes pacientes.

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento até o cessar dos efeitos, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

**Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com analgésicos opioides (como a metadona) devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

São desaconselhadas as seguintes associações:

- álcool: ocorre aumento do efeito sedativo da metadona. A alteração do estado de vigília pode tornar perigosa a condução de veículos ou a utilização de máquinas. Deve ser evitada a ingestão de bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool.
- agonistas/antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): há o aparecimento de sintomas de supressão pelo bloqueio competitivo dos receptores.
- inibidores da monoamino oxidase (IMAO): há estímulo ou depressão do SNC. Deve-se evitar a associação de um IMAO durante o tratamento ou durante as duas semanas que precedem um tratamento com metadona.

As seguintes associações devem ser consideradas:

- outros derivados morfínicos (analgésicos ou antitussígenos): pode ocorrer depressão respiratória por sinergia potencializadora dos efeitos depressores dos morfínicos, em particular nos pacientes idosos.
- outros depressores do SNC: outros derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos), certos antidepressivos, anti-histamínicos H1, sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos que não os benzodiazepínicos, neurolépticos, clonidina e similares: ocorre aumento da depressão central. A alteração do estado de vigília pode tornar perigosa a condução de veículos ou a utilização de máquinas.
- fluoxetina e outros serotoninérgicos: ocorre aumento das taxas plasmáticas de metadona.
- cimetidina: há potencialização dos efeitos da metadona por deslocamento dos sítios de fixação proteica.
- rifampicina, fenitoína e outros indutores e inibidores enzimáticos hepáticos: diminuição dos efeitos da metadona e risco de síndrome de abstinência.
- acidificantes e alcalinizantes urinários: aumento do clearance da metadona ao pH ácido e diminuição ao pH alcalino.
- agentes potencialmente arritmogênicos: cautela com a administração de medicamentos capaz de prolongar o intervalo QT.
- antirretrovirais: abacavir, amprenavir, efavirenz, ritonavir + lopinavir: a coadministração destes agentes resulta em aumento do *clearance* ou diminuição dos níveis plasmáticos de metadona.
- estavudina e didanosina: estudos mostram que a metadona diminui a curva AUC e os níveis do antirretroviral.
- zidovudina: associação com metadona pode resultar em efeitos tóxicos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 e 30 °C), protegido da luz.

O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação, impressa na embalagem externa.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

O **Mytedom®** – solução injetável apresenta-se como uma solução límpida, incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Para Alívio da Dor:**

A dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade da dor e a resposta do paciente. Pode ser necessário exceder a dosagem usual recomendada nos casos de dor aguda excepcional ou naqueles pacientes que tenham se tornado tolerantes ao efeito do entorpecente analgésico.

Quando houver necessidade de doses repetidas, a administração intramuscular é a recomendada. A administração subcutânea repetida causa irritação local do tecido e endurecimento.

### **Para a Dor:**

- Adultos: 2,5 a 10 mg, por via intramuscular ou subcutânea, a cada 3 ou 4 horas se necessário.
- Crianças: A dose deve ser determinada pelo médico.

### **Para a Dependência de Narcóticos:**

- Adultos de 18 anos ou mais: Para a desintoxicação somente, em pacientes que não podem usar a via Oral, primeiramente de 15 a 40 mg por dia. O médico deve diminuir gradualmente a dose até que não hajamais necessidade do produto, de preferência em intervalos de 1 ou 2 dias, de acordo com a resposta do paciente.
- Crianças com menos de 18 anos: O uso e a dose devem ser individualizados pelo médico, considerando a idade e o peso da criança.

**Necessário adquirir agulhas. Para a administração intramuscular ou subcutânea, sugere-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 22G a 25G, com comprimento de 25 a 40 mm, compatíveis com as vias de administração indicadas. A escolha final deve considerar a via de aplicação, o volume a ser administrado e o critério médico.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os maiores riscos envolvidos com a utilização de metadona, bem como com outros analgésicos entorpecentes são a depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque, tendo também ocorrido parada cardíaca.

As reações adversas mais frequentemente observadas incluem delírio, tontura, sedação, náuseas, vômitos e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais pronunciados em pacientes ambulatoriais e naqueles que não estão sofrendo de dor grave. Para estes pacientes recomendam-se doses menores.

Algumas reações adversas, em pacientes ambulatoriais, podem ser diminuídas se o paciente estiver deitado.

Outras reações adversas incluem:

**Sistema Nervoso Central:** euforia, disforia, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

**Gastrintestinais:** boca seca, glossite, anorexia, constipação e espasmo do trato biliar e dor abdominal.

**Cardiovasculares:** rubor da face, arritmias, cardiomiopatia, ECG anormal, extra-sístole, hipotensão, flebite, prolongamento do intervalo QT, taquicardia, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope.

**Geniturinários:** retenção urinária, efeito anti-diurético, redução da libido e/ou potência e amenorrea.

**Alérgicos:** prurido, urticária, edema, outras erupções na pele e, raramente, urticária hemorrágica.

**Hematológicos:** trombocitopenia reversível foi descrita em paciente viciado em narcótico, com hepatite crônica. Além disso, dor no local da injeção, irritação local do tecido e endurecimento após injeção subcutânea, particularmente quando a mesma é repetida.

**Metabolismo:** hipocalemia, hipomagnesemia, ganho de peso.

**Respiratório:** edema pulmonar, depressão respiratória.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.**

## 10. SUPERDOSE

A superdosagem inicia-se dentro de segundos após a administração intravenosa.

Os sintomas são: miose, depressão respiratória, sonolência, coma, flacidez músculo-esquelética que pode progredir para hipotensão, apneia, bradicardia e morte.

O tratamento consiste em restabelecer a adequada respiração. A naloxona é um antagonista contra a depressão respiratória, mas a desobstrução respiratória precisa ser assegurada.

A duração do efeito do **Mytedom**<sup>®</sup> é mais prolongada (36 a 48 horas) do que a duração do efeito da naloxona (1 a 3 horas) e, portanto repetidas doses (ou contínua infusão intravenosa de naloxona) podem ser necessárias.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III – DIZERES LEGAIS

**Registro: 1.0298.0138**

**Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N° 10.446**

**Registrado por:**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

**Produzido por:**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

São Paulo – SP

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/XXXX.**



R\_0138\_02-1

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
-----	-----	MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Adequações para atendimento a RDC 768/22.	VP e VPS	Comprimido 5 mg e 10 mg Solução injetável 10 mg/mL
12/12/2025	1594058/25-3	MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I - Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de utilizar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? III - Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg e 10 mg Solução injetável 10 mg/mL
08/03/2021	0905516/21-9	MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas	VPS	Comprimido 5 mg e 10 mg Solução injetável 10 mg/mL
14/02/2019	0140010/19-0	MEDICAMENTO NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP VPS	Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20

14/12/2018	1181292/18-3	MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I - Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este Medicamento? 4. Contra-indicações 6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar 8. Quais os males que este Medicamento pode me Causar? 9. Reações adversas	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20
14/03/2017	0405761/17-9	MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Quando não devo usar este Medicamento? O que devo saber antes de usar este Medicamento? Contra- indicações. Advertências e Precauções.	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20 FF Sol. Injetável: - 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML - 10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD AMB X 1 ML
10/02/2017	0230892/17-4	MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2016	2367218/16-9	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril	26/12/2016	I - Identificação do medicamento Quando não devo usar este Medicamento? O que devo saber antes de usar este Medicamento?  Contra-indicações. Advertências e Precauções.	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20 FF Sol. Injetável: - 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML - 10 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD AMB X 1 ML
28/03/2016	1419446/16-5	MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	8. Quais os males que este Medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20

15/02/2016	1267622/16-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Correção na Folha de Rosto	VPS	FF Sol. Injetável: - 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML
01/10/2015	0874537/15-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2015	0549524/15-5	MEDICAMENTO NOVO- Alteração menor de excipiente	22/06/2015	I. Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP VPS	FF Comprimido - 5 MG COM CT BL X 20 - 10 MG COM CT BL X 20
30/06/2014	0513513/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Dizeres Legais	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20 FF Solução Injetável: - 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML
30/06/2014	0513428/14-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula –RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram adequados à RDC 47/09	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20 FF Solução Injetável: - 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML