

**MYTEDOM®**  
**cloridrato de metadona**

**Comprimido**  
**5 mg e 10 mg**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA O  
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****MYTEDOM®**

cloridrato de metadona

**APRESENTAÇÕES:**

Comprimidos de:

5 mg em embalagem com 20 comprimidos.

10 mg em embalagem com 20 comprimidos.

**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido contém:

Comprimidos	5 mg	10 mg
cloridrato de metadona	5 mg	10 mg
excipiente q.s.p.	1 comp	1 comp.

(excipiente: amido de milho, sacarose, estearato de magnésio, dióxido de silício, lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, corante azul FD&C nº 2, corante amarelo tartrazina FD&C nº 5, polissorbato 80, talco).

**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 bilo. 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 hipercarbia. E em pacientes com fíleo paralítico.

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

#### **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.

Abdômen agudo: os opioides podem mascarar o diagnóstico ou o curso clínico de pacientes com abdômen agudo.

A metadona é contraindicada em pacientes com fíleo paralítico.

Interção 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 cerebroespinal pode ser muito aumentada na presença de pressão intracraniana aumentada. Além disso, os narcóticos produzem efeitos colaterais

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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, hipoxia 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 depleto ou pela administração de drogas como os fenotiazínicos ou certos anestésicos.

**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.

**Uso na Gravidez e Amamentação:** 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.

**Risco na gravidez – Categoria C**

Não há estudos controlados do uso da metadona em grávidas.

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

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

**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 terapeuticamente efetivos para estes pacientes.

**Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FDC N.º 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico**

**Atenção: pode causar dependência física e psíquica**

**Este medicamento pode causar doping**

**Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

São desaconselhadas as seguintes associações:

- álcool: ocorre aumento do efeito sedativo da metadona. A alteração do estado de vigilância 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 morfínicos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): há o aparecimento de sintomas de supressão pelo bloqueio competitivo dos receptores.

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

- 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 H<sub>1</sub>, sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos que não os benzodiazepínicos, neurolépticos, clonidina e similares: ocorre aumento da depressão central. A alteração do estado de vigilância 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 induktors 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

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente, entre 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.

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

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

**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.

### Para a Dor:

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

- Adultos: 2,5 a 10 mg a cada 3 ou 4 horas, se necessário. Para o uso crônico, a dose e o intervalo da administração devem ser ajustados de acordo com a resposta do paciente.
- Crianças: a dosagem deve ser individualizada pelo médico, considerando a idade e o peso da criança.

**Para a Dependência de Narcóticos:**

- Adultos de 18 anos de idade ou mais: Para desintoxicação: Primeiramente, 15 a 40 mg uma vez ao dia. 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.

- Crianças até 18 anos de idade: Condições especiais devem ser atingidas para que o Mytedom® possa ser utilizado na dependência de narcóticos em pacientes com menos de 18 anos de idade. O uso e a dose devem ser individualizados pelo médico, considerando a idade e o peso da criança.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**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, palpação, desmaio e síncope.

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

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: hipocalêmia, hipomagnesemia, ganho de peso.

Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

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

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® 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**

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500  
 **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500  
 **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250  
 **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.****ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.**

N.º do Lote, Data de Fabricação e Prazo de validade: vide Rótulo/Caixa

MS n.º 1.0298.0138

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18****Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.**

**Anexo B**
**Histórico de alteração da 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
30/06/2014	0513428/14-5	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014	0513428/14-5	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Comprimido de 5 mg e 10 mg Caixa com 20 comprimidos.
30/06/2014		10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014		10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido de 5 mg e 10 mg Caixa com 20 comprimidos.

**MYTEDOM®**  
**cloridrato de metadona**

**Solução Injetável**  
**10 mg/mL**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA O  
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****MYTEDOM®**

cloridrato de metadona

**APRESENTAÇÃO**

Solução injetável 10 mg/mL

Embalagem com 10 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 Percira 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 bilo. 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 hipercarbia. E em pacientes com íleo paralítico.

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

#### 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, hipertrófia prostática ou estreitamento uretral.

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 cerebroespinal 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 depleto ou pela administração de drogas como os fenotiazínicos ou certos anestésicos.

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.

Uso na Gravidez e Amamentação: 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.

Risco na gravidez – Categoria C

Não há estudos controlados do uso da metadona em grávidas.

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

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

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 terapeuticamente efetivos para estes pacientes.

**Atenção: pode causar dependência física e psíquica**

**Este medicamento pode causar doping**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São desaconselhadas as seguintes associações:

- álcool: ocorre aumento do efeito sedativo da metadona. A alteração do estado de vigilância 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 H<sub>1</sub>, sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos que não os benzodiazepínicos, neurolépticos, clonidina e similares: ocorre aumento da depressão central. A alteração do estado de vigilância 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 induktores 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

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente, entre 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.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

**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.

### **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 haja mais 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.

## **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, palpação, desmaio e síncope.

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

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: hipocalêmia, hipomagnesemia, ganho de peso.

Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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 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**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.**

N.º do Lote, Data de Fabricação e Prazo de validade: vide Rótulo/Caixa

MS n.º 1.0298.0138

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Fabricado por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo – SP

CNPJ N.º 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

Registrado por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.**



## Anexo B

## Histórico de alteração da 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
30/06/2014	0513428/14-5	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014	0513428/14-5	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Solução Injetável Caixa com 10 ampolas de 1 mL.
30/06/2014		10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014		10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Mytedom®)	30/06/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Solução Injetável Caixa com 10 ampolas de 1 mL.