

**Mytedom®
(cloridrato de metadona)**

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

**Comprimidos
5 e 10 mg**

Bula para Paciente

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, croscarmellose sódica, amido de milho, corante azul FD&C nº 2, 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, croscarmellose sódica, amido de milho, laurilsulfato de sódio).

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado 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 “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Mytedom® é um analgésico opioide sintético, cuja substância ativa é o cloridrato de metadona, que apresenta características analgésicas semelhantes à morfina. Sua ação analgésica ocorre no sistema nervoso central, cérebro e medula espinhal, e em outros órgãos do organismo que contenham musculatura lisa como o intestino. A metadona altera os processos relacionados tanto a percepção como à resposta emocional à dor.

Mytedom®, assim como os outros analgésicos opioides, atua em estruturas celulares específicas localizadas no cérebro, na medula espinhal e em outros tecidos, que são os receptores analgésicos do nosso organismo e que inibem ou diminuem o estímulo doloroso.

As principais ações terapêuticas da metadona são a analgesia e a sedação nos casos de dor intensa, como a dor no câncer, além de ser utilizada na desintoxicação de narcóticos, para evitar ou atenuar os sintomas da retirada dessas substâncias (narcóticos) durante esse processo.

Por ser solúvel em gordura, quando ingerida a metadona é bem absorvida, podendo ser detectada no sangue 30 minutos após a sua ingestão; ocorre maior concentração no sangue de 1 a 4 horas após a ingestão do medicamento e o seu efeito analgésico permanece no organismo por um período de 8 a 12 horas. A excreção urinária representa a principal forma de eliminação da metadona do nosso organismo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a 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 hipercarbina e em pacientes com obstrução gastrointestinal suspeita ou conhecida, incluindo íleo paralítico.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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, mesmo se você utilizar doses adequadas. Se você observar mudanças de comportamento ou atitudes, informe ao seu médico.

Abuso ou uso inapropriado de metadona por outras vias ou meios de administração pode causar superdose e morte. O medicamento deve ser prescrito pelo médico na menor quantidade eficaz e é indicado seguir recomendações sobre cuidados no descarte de medicamento não utilizado.

Depressão respiratória

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 (CO₂) 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

O uso de metadona deve ser feito com cautela se você apresentar prolongamento de intervalo QT conhecido.

Recomenda-se que você realize uma avaliação cardiológica antes e durante o tratamento com metadona. Se você possui fatores de risco para desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT, como: se você for idoso, apresentar distúrbios cardiovasculares, histórico pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT, utilizar medicamentos concomitantes conhecidos por aumentar o intervalo QT (ex: quinidina, procainamida, sotalol), que possam afetar a condução cardíaca, causar distúrbios eletrolíticos ou inibir o metabolismo da metadona, hipocalcemia e hipomagnesemia avise o seu médico para que ele monitore rigorosamente sua condição clínica.

O médico irá avaliar a possibilidade de iniciar metadona para tratamento apenas se os benefícios superarem o risco de prolongamento do intervalo QT e desenvolvimento de arritmias.

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. Sinais e sintomas de abstinência no recém-nascido devem ser monitorados. 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.

Seu médico irá avaliar a relação entre os riscos da SAN e os benefícios do uso materno de metadona associados 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

Você não deve utilizar metadona se tiver asma brônquica aguda ou severa em ambiente não monitorado ou na ausência de equipamento de ressuscitação. 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.

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.

Você deve avisar seu médico em caso de insuficiência hepática ou renal, doença cardíaca ou respiratória e uso de outros medicamentos, para que ele administre a menor dose eficaz de metadona.

Pacientes idosos, debilitados ou apresentando caquexia

Há maior probabilidade de depressão respiratória com risco de óbito se você for idoso, debilitado ou se apresentar 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).

Uso pediátrico

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

Uso em Gestantes

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

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

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.

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.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se iniciar o tratamento com doses mais baixas de metadona e titular lentamente. Monitorar cuidadosamente em relação a sinais de depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central (SNC).

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se iniciar o tratamento com doses mais baixas de metadona e com intervalos maiores. Monitorar cuidadosamente em relação a sinais de depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central (SNC).

Síndrome serotoninérgica

Foram relatados casos de síndrome serotoninérgica, que pode ser fatal, durante o uso concomitante de metadona com medicamentos serotoninérgicos, mesmo em doses recomendadas.

Informe o seu médico se você faz o uso de outro medicamento durante o tratamento com metadona.

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.

O seu médico realizará o diagnóstico e tratamento adequado se ocorrer insuficiência adrenal.

Testes da função da tireoide

O uso de metadona pode causar alteração em testes da função da tireoide. 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 e em pacientes que tenham alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos. Evitar o uso de metadona em pacientes com choque circulatório.

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

A metadona deve ser usada com extrema cautela em pacientes com pressão intracraniana elevada. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios do fármaco.

Uso em pacientes com afecções gastrointestinais

A metadona é contraindicada se você apresentar obstrução gastrointestinal suspeita ou conhecida, incluindo íleo paralítico. A metadona pode causar espasmo do esfíncter de Oddi. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. A administração de metadona ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Uso em pacientes com doenças ou crises convulsivas

A metadona pode agravar convulsões se você tiver doenças convulsivas e pode induzir ou agravar crises convulsivas em certas condições clínicas.

Durante o tratamento com metadona o médico deve monitorar a piora do controle de crises convulsivas se você apresentar história de doença convulsiva.

Abstinência

Se você estiver utilizando analgésicos agonistas/antagonistas mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonistas parciais (como a buprenorfina) concomitantemente com a metadona, avise o seu médico, 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. Você não deve executar tais tarefas, a menos que seja tolerante aos efeitos de metadona.

Ansiedade

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

Observe a prescrição e não altere as doses ou os intervalos de administração do medicamento. O **Mytedom®** somente deve ser usado sob supervisão médica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis como tonturas, náuseas, vômitos, transpiração excessiva, secura da boca ou sonolência.

Atenção: pode causar dependência física e psíquica

Este medicamento pode causar doping

Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.

Este medicamento contém lactose.

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 recaptação 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, hipocalcemia)
Intervenção	Monitorar os pacientes em relação a alterações na condução cardíaca
Exemplos	<u>Fármacos com potencial conhecido de prolongar o intervalo QT</u> : antiarrítmicos de classe I e III, alguns neurolépticos, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores de canal de cálcio. <u>Fármacos capazes de induzir alterações eletrolíticas</u> : 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 recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRNs), antidepressivos tricíclicos (ATCs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT ₃ , 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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 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. 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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**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 medicamento.

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

Seu médico poderá orientá-lo caso seja necessário realizar conversão de doses de outros opioides para metadona via oral, considerando sua condição física, idade e peso corpóreo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você tenha se esquecido de tomar o medicamento uma única vez, mantenha o horário normal das outras tomadas. Caso você tenha esquecido de tomar o medicamento mais de uma vez ou mais de um dia procure o seu médico para maiores orientações.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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 enduração da pele em pacientes com câncer e administração subcutânea de metadona.

Endócrino/Metabólico: hipocalcemia, 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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**[®] 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 cartucho/caixa

MS N.º 1.0298.0138

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

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. 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



RM_0138_01

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
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	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20
13/12/2018	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	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS		
14/03/2017	0405761/17-9	MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRA-INDICAÇÕES. 5. 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	1 - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRA-INDICAÇÕES. 5. 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	-----	-----	-----	-----	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE	VP VPS	FF Comprimido: - 5 MG COM CX BL X 20 - 10 MG COM CX BL X 20

		Bula – RDC 60/12					ME CAUSAR? 9.REAÇÕES ADVERSAS		FF Sol. Injetável: - 10 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML
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