

## METADONA – propunere protocol

1. Denumire științifică  
Metadona
2. Clasa de medicamente de care aparține  
Agonist opioid (3)
3. Forme farmaceutice (2)  
Soluție, tablete, soluție injectabilă
4. Profil farmacologic (1)  
Metadona acționează ca agonist pur pe receptorii opioizi  $\mu$ -opioind și are activitatea neglijabilă de agonist sau antagonist pe receptorii opioizi  $\mu$  și  $\delta$ .
5. Farmacocinetică (1)  
Concentrațiile plasmatice maxime ale metadonei pe cale orală sunt atinse în decurs de 2 până la 6 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică inițial este de 4 până la 6 ore la persoanele care nu au primit opiacee (opioind-naive) și la 24 până la 36 de ore după obținerea steady-state. Metadona este legată în mare măsură de proteine și ajunge pe scară largă în întregul organism, ceea ce asigură o mică variație postdozaj în concentrațiile plasmatice la starea de echilibru plasmatic (steady-state).
6. Mecanism de acțiune (1, 2, 4)  
Metadona este un opioind puternic cu triplu mecanism de acțiune: agonist pur  $\mu$ -agonist pe receptorii  $\mu$  (analgezie supraspinală, deprimare respiratorie, euforie, constipație, dependență fizică), antagonist pe receptorii N-metil-D-aspartat, inhibând transmiterea durerii și inhibitor al recaptării serotoninei - activarea neuronilor dopaminergici din aria ventrală tegmentală cu proiecții pe cortexul cerebral și sistemul limbic (sistemul de recompensă cerebral).  
Doza zilnică inițială este, de obicei, de 20-30 mg, în funcție de gradul dependenței fizice, și trebuie administrată la cel puțin 10 ore de la ultima doză de opiacee. Doza de întreținere se obține prin creșterea treptată, cu 10 mg pe săptămână, și, în general, este cuprinsă între 60-100 mg pe zi. De obicei, doza de 15-20 mg combate simptomele abstinentei, iar doza de 40 mg pe zi este suficientă pentru stabilizarea situației clinice. Întreruperea tratamentului se face treptat, o scădere cu 20% pe zi a dozei determinând un disconfort clinic minim (2).

Pentru inducerea detoxifierii opioide, o doză inițială de metadonă de 15 până la 20 mg va suprima, de regulă, simptomele de craving și de abstenență. Cu toate acestea, unele persoane pot necesita până la 40 mg pe zi, în doze unice sau divizate. Dozele mai mari trebuie evitate în timpul inducției tratamentului pentru a reduce riscul de toxicitate acută cauzată de supradozaj. În mai multe săptămâni, doza trebuie crescută la cel puțin 70 mg pe zi. Doza maximă este, de obicei, de 120 mg pe zi (1).

Dozele de peste 60 mg pe zi sunt asociate cu o abstenență mult mai bună de la utilizarea opioidelor ilicite decât dozele mai mici de 60 mg pe zi (1).

Doza totală administrată în ziua 1 trebuie repetată în ziua 2, cu ajustarea pentru sedare sau abstenență reziduală. Creșteri ar trebui să se facă pe baza semnelor obiective de abstenență, cum ar fi pupilele dilatate mai degrabă decât pe baza simptomelor subiective descrise de pacienți. După stabilizarea pacientului,

doza se reduce cu 5-10 mg pe zi până la ultimele 10 mg, când doza este redusă mai lent (cu 2 mg pe zi).

Detoxificarea cu metadonă în staționar poate fi făcută în 3-7 zile, dar reducerea dozei din ambulatoriu se efectuează timp de câteva săptămâni până la luni, pentru a reduce la minimum sindromul de abstinență și a scădea probabilitatea abandonului (4).

#### 7. Indicații principale- în psihiatrie ANM, FDA (1, 2, 3, 5, 6):

Metadona este utilizată pentru detoxifiere pe termen scurt (7 până la 30 de zile), detoxificare pe termen lung (până la 180 de zile) și întreținere (tratament peste 180 de zile) a persoanelor dependente de opioide (1,2,3).

Atât metadona cât și buprenorfina (formularea orală), utilizând regimuri de dozare flexibile, sunt recomandate ca opțiuni pentru terapia de întreținere în tratamentul dependenței de opiacee. (3,5,6)

Decizia cu privire la care medicament trebuie utilizată trebuie făcută de la caz la caz, luând în considerare o serie de factori, inclusiv istoricul dependenței de opiacee, angajamentul față de o anumită strategie de gestionare pe termen lung și o estimare a riscurilor și beneficiile fiecărui tratament efectuat de medicul responsabil în consultare cu persoana respectivă. Dacă ambele medicamente sunt la fel de adecvate, metadona ar trebui să fie prescrisă ca prima alegere.

#### 8. Efecte secundare frecvente (1, 2):

La persoanele cu farmacodependență la opioide, la începutul tratamentului cu metadonă cele mai frecvente reacții adverse sunt: euforie, vertij, somnolență, sedare, greață, vărsături, constipație, hipersudorație, disurie, edeme.

În timpul tratamentului de întreținere cu metadonă cele mai frecvente reacții adverse sunt: hipersudorație, greață, constipație.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: depresie respiratorie.

Tulburări ale sistemului nervos:

lipsă de concentrare, amețeli, sedare, transpirații, euforie, disforie, slăbiciune, cefalee, insomnie, oboseală, afectarea vederii.

Tulburări cardiace: bradicardie, tahicardie, sincopă

Tulburări vasculare: hiperemie facială

Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, xerostomie, anorexie, constipație.

Tulburări renale și ale căilor urinare: retenția urinară, scăderea libidoului și/sau potenței.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: erupții cutanate tranzitorii, urticarie, edeme, erupții hemoragice rare.

Simptomele abstinentei: căscat, lăcrimare, neliniște, transpirații, midriază, piloerecție, vărsături, diaree, spasme gastrice. (2)

Sindrom de discontinuare/abstinanță: Întreruperea bruscă a utilizării metadonei declanșează simptomele de sevraj în decurs de 3 până la 4 zile, care, de obicei, ating intensitatea maximă în a șasea zi. Simptomele de întrerupere /sevraj includ slăbiciune, anxietate, anorexie, insomnie, stres gastric, dureri de cap, transpirații și bufeuri la rece și rece. Simptomele de sevraj se rezolvă de obicei după 2 săptămâni. Cu toate acestea, este posibil un sindrom de abstinanță la metadonă prelungit, care poate include anxietate și insomnie(1).

#### 9. Supradoză (1, 6):

Toți pacienții care încep un program de tratament cu metadonă trebuie să fie informați cu privire la riscurile de toxicitate și supradozaj și la necesitatea depozitării în condiții de siguranță la domiciliu (6).

Efectele acute ale supradozajului agonist al receptorului opioid includ sedare, hipotensiune arterială, bradicardie, hipotermie, supresie respiratorie, mioză și scăderea motilității gastro-intestinale. Efectele severe includ comă, stop cardiac, șoc și moarte. Riscul supradozajului este cel mai mare în stadiul de inducție al tratamentului și la persoanele cu metabolizare lentă a medicamentului cauzate de insuficiența hepatică preexistentă. Decesele au fost cauzate în prima săptămână de tratament (inducție) la doze de metadonă de numai 50 până la 60 mg pe zi.(1)

În caz de supradozaj cu metadonă pot să apară bradipnee, deprimare respiratorie, cianoză, respirație Cheyne-Stokes, edem pulmonar, mioză, tegumente reci și umede, somnolență marcată mergând până la stupoare, comă cu hipotensiune arterială, bradicardie.

În cazul intoxicației severe se produc apnee, colaps circulator, stop cardiorespirator și chiar moarte.

#### 10. Contraindicații (2)

- alergic (hipersensibil) la clorhidrat de metadonă ;
- insuficiență respiratorie severă;
- tratament concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) inclusiv două săptămâni de la oprirea acestuia;
- tratament concomitent cu alte medicamente care deprimă activitatea sistemului nervos central;
- tratament concomitent cu agoniști-antagoniști morfinici ;
- la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani .

#### 11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut (1, 2, 4, 6, 7, 8):

Metadona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece poate precipita encefalopatia portală, la pacienții cu afectare hepatică severă. Similar celorlalte opioide, metadona poate provoca constipație, care poate fi periculoasă în special la pacienții cu insuficiență hepatică; la aceștia se recomandă aplicarea precoce a măsurilor pentru evitarea constipației- laxative profilactic .

De asemenea, este necesară prudență la pacienții cu traumatisme craniene, afecțiuni convulsivante, alcoolici.

În cazul tratamentului cu metadonă, în special la doze mari (> 10mg pe zi) s-au raportat prelungirea intervalului QT cu apariția torsadei vârfurilor.

În cazul pacienților care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT se recomandă - pe perioada tratamentului cu metadonă - monitorizarea ECG-ului (4, 7).

Administrarea metadonei se va face cu prudență și în următoarele cazuri: vârstnici, femei gravide, pacienți cu astm bronșic, cu insuficiență respiratorie, renală (ClCr<10mL/min): 50-75% din doza normală (8), insuficiență corticosuprarenaliană, hipotiroidie, hipertrofie de prostată, afecțiuni gastrointestinale inflamatorii sau obstruative, miastenia gravis .

La administrarea metadonei pot apare dependența și toleranța. Întreruperea bruscă a tratamentului cu metadonă determină apariția sindromului de abstenență (2).

#### 12. Sarcină (inclusiv risc de teratogenicitate):

Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină ar trebui să ia în considerare tratamentul cu metadonă (7).

Întreținerea cu metadonă în timpul sarcinii a fost considerată tratamentul standard de aur. Sindromul de abstenență neonatală este obișnuit la sugarii născuți de mame menținute pe buprenorfină sau metadonă (6).

Tratamentul de întreținere cu metadonă, combinat cu servicii psihosociale eficiente și monitorizare obstetrică regulată, îmbunătățește semnificativ rezultatele obstetricale și neonatale pentru femeile dependente de heroină. Înrolarea unei femei însărcinate dependente de heroină într-un astfel de program de întreținere reduce riscul de malnutriție, infecție, prematură, avort spontan, preeclampsie, eclampsie, abrupție placentă și tromboflebită septică. Doza de metadonă în timpul sarcinii ar trebui să fie cea mai scăzută doză eficientă și nu ar trebui încercată retragerea la abstenență în timpul sarcinii. Metadona este metabolizată mai rapid în al treilea trimestru, ceea ce poate necesita doze mai mari. Pentru a evita posibilele sedative ale concentrațiilor plasmatice maxime post-doză, doza zilnică poate fi administrată în două doze divizate în timpul celui de-al treilea trimestru. Tratamentul cu metadonă nu are efecte teratogene cunoscute (1).

- alăptare: Femeile nu ar trebui să alăpteze în timp ce iau metadonă decât în condiții excepționale pentru a evita dependența bebelușului la metadonă (1).

### 13. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc) (1, 2).

Metadona nu trebuie utilizată concomitent cu:

-inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), inclusiv două săptămâni de la întreruperea acestora deoarece pot prelungi și amplifica efectele metadonei de deprimare respiratorie;

-medicamente care deprimă activitatea SNC: anestezice generale, fenotiazine (antipsihotice), neuroleptice (antipsihotice), sedativ-hipnotice, antidepressive triciclice, alcool etilic (potențează efectele și determină deprimare respiratorie);

- agoniști-antagoniști morfinici (buprenorfină, nalbufină, pentazocină) - scad efectul analgezic al metadonei, cu risc de sindrom de abstenență.

Inductori enzimatici:

- Anticonvulsivantele (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină sau primidonă) determină diminuarea concentrației plasmatice de metadonă cu riscul apariției sindromului de abstenență, prin creșterea metabolizării hepatice; pentru fenobarbital trebuie avută în vedere creșterea riscului apariției deprimării respiratorii.

-Antiretrovirale (ca nevirapină, efavirez, nelfinavir, ritonavir): aceste medicamente pot determina scăderea concentrației plasmatice a metadonei prin creșterea metabolizării hepatice.

Scăderea concentrației plasmatice și creșterea excreției urinare a metadonei pot apare în cazul administrării concomitente cu rifampicina. Se impune ajustarea dozei de metadonă. Concentrația plasmatică a metadonei poate fi redusă în cazul utilizării concomitente cu preparate vegetale care conțin sunătoare (Hypericum perforatum).

Inhibitori enzimatici :

-Clearance-ul metadonei este scăzut în cazul administrării concomitente cu medicamente care inhibă activitatea CYP 3A4, de exemplu, medicamente anti-HIV, macrolide, cimetidină, antifungice azolice.

-Unele antidepressive serotoninergice (fluoxetină, fluvoxamină) cresc concentrația plasmatică a metadonei, putând să apară manifestări de supradoză (deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă mergând până la comă).

Metadona poate influența efectul altor medicamente prin reducerea motilității gastro-intestinale. (2)

Agoniștii receptorilor opioizi pot potența efectele deprimante ale SNC ale alcoolului, barbituricelor, benzodiazepinelor, altor opioide, antagoniști ai receptorilor de dopamină cu potențial scăzut, medicamente triciclice și tetraciclice și IMAO . Carbamazepina, fenitoina, barbituricele, rifampicina și consumul abuziv de alcool pe termen lung pot induce enzimele hepatice, ceea ce poate reduce concentrația plasmatică a metadonei sau buprenorfinei. În schimb, totuși, inducerea enzimelor hepatice poate crește concentrația plasmatică a metaboliților activi de levomethadil și poate provoca toxicitate. (1)

Inhibarea competitivă a metabolismului metadonei sau buprenorfinei după administrarea pe termen scurt a alcoolului sau administrarea de cimetidină , eritromicină, ketoconazol, fluoxetină, fluvoxamină, loratadină, alprazolam poate determina concentrații plasmatice mai mari sau o durată prelungită de acțiune a metadonei sau buprenorfinei. Medicamentele care alcalinizează urina pot reduce excreția metadonei. Întreținerea cu metadonă poate, de asemenea, să crească concentrațiile plasmatice ale desipraminei și fluvoxaminei. Utilizarea metadonei poate crește concentrațiile de zidovudină, ceea ce crește posibilitatea apariției toxicității zidovudinei la doze standard diferite.

Nu sunt asociate interferențe de laborator cunoscute cu utilizarea metadonei.

#### Referințe:

1. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eleventh Edition, 2016
2. [https://www.anm.ro/\\_/RCP/rcp\\_573\\_22.02.08.pdf](https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_573_22.02.08.pdf)
3. FDA  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/006134s038lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/006134s038lbl.pdf)
4. Gabbard's TREATMENTS of PSYCHIATRIC DISORDERS Fifth Edition, 2014
5. 2007 NICE Guidance on the Management of Opioid Dependence  
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA114/chapter/1-Guidance>
6. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12<sup>th</sup> Ed  
<https://www.wiley.com/enus/The+Maudsley+Prescribing+Guidelines+in+Psychiatry%2C+12th+Edition-p-9781118754603>
7. Mount Sinai Expert Guides Psychiatry, 2017
8. <https://reference.medscape.com/drug/methadose-dolophine-methadone-343317>