

## TERÀPIA DE SUBSTITUCIÓ AMB METADONA: INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES I NO FARMACOLÒGIQUES

### Manel Rabanal Tornero

Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

### Resum

La metadona és un agent analgèsic narcòtic sintètic que s'usa per alleugerir el dolor greu, agut i crònic i per deshabituar els pacients addictes a narcòtics com l'heroïna i drogues similars a la morfina. Des que es va començar a utilitzar, als anys seixanta, els programes de tractament de manteniment amb metadona han reportat beneficis molt importants, no solament per a la salut dels pacients en relació amb la deshabitució opioide, sinó també pel que fa a la salut pública, ja que han reconduït determinats comportaments de risc que poden implicar la resta de la població. No obstant això, la probabilitat d'interaccions entre la metadona i altres fàrmacs o substàncies és alta, a causa de les característiques farmacològiques de la metadona, que utilitza la via de metabolització del citocrom P450, comuna en molts fàrmacs, i també per determinades conductes de risc i altres malalties relacionades amb el consum de drogues que presenten aquests pacients. Així doncs, aquest *Butlletí* pretén revisar les principals interaccions farmacològiques i no farmacològiques en pacients sotmesos a tractament de manteniment amb metadona, i també els principals efectes indesitjables que hi apareixen. Aprofundir en el coneixement d'aquestes interaccions ens permetrà aconseguir un tractament millor per als pacients i incrementar-ne la seguretat.

**Paraules clau: metadona, interaccions farmacològiques, deshabitució opioide, drogues.**

### Introducció

La metadona és un opioide sintètic amb propietats farmacològiques qualitativament similars a les de la morfina. Els efectes de la metadona es relacionen fonamentalment amb l'acció sobre el sistema nerviós

central i perifèric, concretament sobre els mateixos receptors cerebrals de l'heroïna i altres opioïdes. D'aquesta manera bloqueja els efectes euforitzants i sedants dels opioïdes; alleugereix l'ansietat de consumir opioïdes (la qual constitueix un factor molt important en les recaigudes dels pacients en deshabitució d'aquestes substàncies); alleugereix la simptomatologia associada a la retirada dels opioïdes i no acostuma a causar eufòria ni intoxicació (en casos de dosis estables). Per tot plegat, aquest analgèsic permet que els pacients tinguin una bona qualitat de vida. A mitjan de la dècada dels seixanta es va començar a utilitzar el Programa de manteniment amb metadona com a estratègia terapèutica per al tractament de la dependència a l'heroïna. Actualment, a Catalunya, el Programa de manteniment amb metadona es duu a terme en diferents recursos de la xarxa sanitària, com els centres d'atenció i seguiment ambulatori a les drogodependències, les oficines de farmàcia, els centres d'atenció primària i els centres de salut mental, prèviament autoritzats. Tota la informació sobre el Programa de manteniment amb metadona a Catalunya es pot trobar al web Canal Drogues del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (hi podeu accedir amb l'enllaç <http://www10.gencat.cat/gencat/AppJava/cat/actualitat2/2012/21015canaldrogues.jsp>).

Els objectius d'aquest programa són tractar les persones que pateixen dependència dels opioïdes com a pacients i considerar el tractament amb metadona igual que qualsevol altre tractament farmacològic, amb la finalitat de normalitzar, des d'un punt de vista sanitari i social, la persona que hi té dependència. Aquest tractament ofereix beneficis importants, no solament per a la persona afectada, sinó també per a la salut pública, ja que:

- elimina o redueix el consum d'opioïdes il·legals;<sup>1</sup>
- redueix el risc d'adquirir i transmetre malalties com la sida, l'hepatitis B o C, infeccions bacterianes, endocarditis, infeccions dels teixits tous, tromboflebitis, tuberculosi o malalties de transmissió sexual per culpa de la via d'administració;<sup>1,2</sup>
- disminueix les activitats il·lícites i conductes delic-

- tives en relació amb l'adquisició d'estupefaents il·legals;<sup>3</sup>
- redueix la taxa de mortalitat en persones dependents d'opioides i també el risc de patir sobredosi,<sup>4</sup> i
  - millora la qualitat de vida dels pacients, sigui directament en la seva salut o indirectament en aspectes com un augment de l'estabilitat familiar o laboral.<sup>5</sup>

La retenció dels pacients per continuar amb el tractament és un factor molt important. En aquest sentit, i d'acord amb els estudis actuals, el manteniment amb metadona (amb dosis  $\geq 50$  mg/dia) o amb buprenorfina (amb dosis  $\geq 8$  mg/dia) és el que reté millor els pacients en el tractament.<sup>1</sup>

No obstant això, el tractament amb metadona en aquests pacients és complex, ja que presenten una alta probabilitat d'interaccions entre la metadona i altres fàrmacs o substàncies, ja sigui per les característiques farmacològiques de la metadona o per la seva conducta de risc i altres malalties relacionades. Aquest *Butlletí* pretén revisar les principals interaccions farmacològiques i no farmacològiques en pacients sotmesos a tractament de manteniment amb metadona i també els principals efectes indesitjables que hi apareixen.

## Farmacologia de la metadona

La metadona és un derivat de la 3,3-difenilpropilamina i és un agonista opioide pur dels receptors opioïdes  $\mu$  i  $\delta$ . La majoria dels efectes farmacològics (com en el cas de la morfina o l'heroïna) es deu fonamentalment a l'efecte sobre el receptor  $\mu$ . És una substància lipòfila i, per tant, presenta una bona absorció pel sistema nerviós central (SNC), malgrat que només hi penetra la forma lliure. Presenta una bona absorció oral, ja que apareix al plasma als 30 minuts de la ingestió, i assoleix una concentració màxima a les 4 hores de l'administració. Presenta una bona biodisponibilitat (80%-95%), si bé aproximadament el 90% de la metadona es troba unida a proteïnes plasmàtiques (lipoproteïnes, gammaglobulines i  $\alpha$ 1-glicoproteïnes) i, per tant, la part disponible a la sang és molt petita. Quan s'administra repetidament es produeix l'acumulació extravascular de metadona al fetge, pulmons i ronyons, en concentracions su-

periors a les plasmàtiques. Des dels teixits s'allibera lentament cap al plasma, la qual cosa li confereix una semivida plasmàtica perllongada. La metadona pateix una intensa metabolització hepàtica mitjançada per isoenzims del citocrom P450 (CYP), i segueix diverses rutes metabòliques superposades com l'*N*-desmetilació i la formació de compostos cíclics. La seva velocitat metabòlica ve mitjançada per l'isoenzim CYP3A4, lloc primari de la desmetilació. Així mateix, la seva capacitat per inhibir el CYP2D6, isoenzim de biotransformació usat per nombroses substàncies, pot afectar el metabolisme d'alguns fàrmacs com els opioïdes, els antipsicòtics i els antidepressius. A més, induïx el seu metabolisme en activar l'enzim CYP1A2. Altres isoenzims del citocrom P450 presumptament implicats en el metabolisme de la metadona són el 2C9, el 2C19 i el 2B6.<sup>6</sup> L'administració crònica de metadona produeix un increment del seu metabolisme, a causa de l'autoinducció dels enzims microsomals hepàtics.

S'elimina en forma de pirrolidina i pirrolina per la bilis i l'orina. L'eliminació per l'orina (entre el 15% i el 35%) augmenta amb el pH àcid i disminueix amb el pH alcalí. La semivida d'eliminació varia en funció dels pacients (15-60 hores) i, juntament amb el descens lent de la concentració plasmàtica a causa de l'alliberació lenta des dels teixits extravasculars, permet que se'n toleri millor l'abstinència, amb una simptomatologia lleu però perllongada. D'acord amb les seves característiques, les interaccions farmacocinètiques de la metadona es deuen a diversos factors:<sup>7</sup>

- fàrmacs que alteren la unió a proteïnes plasmàtiques i augmenten, per tant, la metadona lliure;
- factors que afecten el pH de l'orina (per exemple, les substàncies acidificants, com la vitamina C, n'acceleren l'eliminació urinària), i
- fàrmacs o substàncies que utilitzen les vies de metabolització hepàtica del CYP3A4 i CYP2D6 i, en menor grau, la del CYP1A2.

La taula 1 mostra els preparats farmacèutics que actualment estan autoritzats a Espanya.<sup>8</sup>

## Efectes adversos de la metadona

En línies generals, el tractament de manteniment amb metadona és ben tolerat.<sup>9</sup> Els efectes adversos que puguin aparèixer depenen de diversos factors com la

**Taula 1. Preparats de metadona autoritzats a Espanya.<sup>8</sup>**

Medicament	Número de registre (N.R.)
Eptadone® 20 mg solució oral	69913
Eptadone® 100 mg solució oral	69909
Eptadone® 5 mg/ml solució oral	69910
Metasedin® 5 mg comprimits	17129
Metasedin® 30 mg comprimits	62422
Metasedin® 40 mg comprimits	62423
Metasedin® injectable	17128

durada del tractament, la dosi, la via d'administració, l'edat del pacient, la presència de lesions en determinats òrgans com el fetge o el ronyó, els tractaments concomitants o l'ús paral·lel d'altres substàncies.<sup>6</sup> Les reaccions adverses més greus, com succeeix també amb altres opioides, són la depressió respiratòria i, en menor mesura, la hipotensió, amb casos associats d'aturada respiratòria, xoc i aturada cardíaca. No obstant això, en termes generals, els efectes indesitjables són mínims i relativament tolerables. Els més freqüents són deliri, vertigen, sedació, mareig, nàusees, vòmits i increment de la sudoració. Així mateix, durant el tractament, s'han notificat casos de prolongació de l'interval QT i *torsade de pointes*, especialment amb dosis altes (> 200 mg/dia). Per aquest motiu s'ha d'administrar amb precaució als pacients amb antecedents de prolongació de l'interval QT, amb malaltia cardíaca avançada o als que rebin un tractament concomitant amb medicaments que puguin prolongar l'interval QT o amb medicaments que incrementin la concentració plasmàtica de metadona.

En general, sembla que els efectes adversos són més intensos en els pacients ambulatoris i en els que no presenten dolor crònic intens. Cal destacar que, en la majoria de casos, els pacients desenvolupen una tolerància parcial als efectes dels antiemètics, anorèctics, miòtics, sedants i depressors de la metadona, relacionada en part amb els efectes acumulatius de la metadona o dels seus metabòlits. No obstant això, en alguns d'aquests pacients s'ha observat que aquesta tolerància apareix més lentament que en el cas de la morfina, especialment pel que fa als efectes depressors. En casos de sobredosi aguda, la principal manifestació és la depressió de l'SNC, que pot anar des de l'estupor fins al coma profund. Les principals manifestacions de la sobredosi són el deteriorament de la consciència, depressió respiratòria, pell freda i humida, miosi, relaxació muscular, bradicàrdia i hipertensió. En casos de sobredosi greu, especialment quan l'administració és intravenosa, pot aparèixer apnea i col·lapse circulatori, seguit d'una aturada cardiorespiratòria que pot comportar la mort. El tractament consisteix generalment a aplicar mesures de suport i assistència respiratòria, a més de l'administració de naloxona, un antagonista específic.

## Embaràs i lactància

La metadona travessa la barrera placentària. Atès que no hi ha dades suficients sobre seguretat en l'administració de metadona a dones embarassades, cal valorar els possibles beneficis i riscos per a la mare i el fetus. Els possibles efectes adversos per al fetus o el nout són depressió respiratòria, baix pes en néixer, síndrome d'abstinència neonatal i un índex de mortalitat neonatal més alt.<sup>10-11</sup> Així mateix, la metadona se secreta per la llet materna i, per tant, la lactància no està recomanada en aquests casos i

només s'ha d'administrar a mares lactants quan els beneficis per al lactant superin els possibles riscos. La lactància en aquestes condicions podria prevenir l'aparició en el nadó d'una síndrome d'abstinència per impregnació opioide intrauterina.<sup>10-11</sup>

## Factors que poden modificar l'eficàcia i seguretat del tractament amb metadona

Els pacients inclosos en el Programa de manteniment amb metadona requereixen una vigilància especial amb relació a les interaccions farmacològiques i no farmacològiques, ja que les seves conseqüències són potencialment perilloses i, fins i tot, poden modificar el compliment del programa. Entre els factors que poden modificar l'eficàcia del tractament amb metadona hi destaquen:

- a) La **polimediació** pel tractament concomitant de malalties associades. Cal destacar les malalties infeccioses com la infecció pel VIH o l'hepatitis B o C, atesa l'alta incidència i l'historial de conductes de risc (la majoria dels pacients han estat usuaris de drogues per via parenteral), a més del tractament de les malalties psiquiàtriques associades que puguin requerir l'ús d'antipsicòtics, antidepressius o benzodiazepines.
- b) La ingesta de **medicaments no prescrits**, com ara el consum de psicoestimulants o **altres substàncies d'abús** com l'alcohol, les amfetamines o la cocaïna, que modifiquen l'efecte dels fàrmacs davant la presència d'un quadre de politoxicomania, o la ingesta de determinats aliments o suplementos vitamínics que poden incrementar o disminuir la concentració plasmàtica de metadona i modificar-ne l'efecte.
- c) La **coexistència de lesions als òrgans** implicats en l'eliminació dels fàrmacs de l'organisme, sobretot el fetge i també el ronyó, com a conseqüència de la història toxicològica (efectes hepatotòxics de substàncies d'abús i adulterants) o patològica (hepatitis cròniques per infecció vírica, cirrosi, etc.). En aquests casos, la permanència del fàrmac en l'organisme i la seva concentració plasmàtica i tissular es poden veure afectades.

## Interaccions farmacològiques

A partir dels mecanismes coneguts de metabolisme i eliminació de la metadona s'han identificat diversos fàrmacs que interaccionen amb la metadona i que provoquen variacions importants en la seva biodisponibilitat i, per tant, en la seva acció sobre l'organisme, amb la qual cosa produeixen freqüentment efectes negatius. Aquestes interaccions s'han demostrat amb estudis clínics, estudis de casos o d'experimentació en animals i, de vegades, a partir de principis farmacològics generals. Aquests fàrmacs es poden classificar en:

**Taula 2. Fàrmacs contraindicats en pacients en tractament amb metadona.**<sup>6,12</sup>

Grup terapèutic	Fàrmacs
Analgèsics opioïdes agonistes/antagonistes	Buprenorfina Butorfanol Nalbufina Pentazocina
Antagonistes opioïdes	Naltrexona Naloxona Nalmefè
Analgèsic sintètic	Tramadol

**Taula 3. Fàrmacs que poden alterar el metabolisme de la metadona.**<sup>6,13,14</sup>

Fàrmac	Mecanisme d'interacció i efectes adversos
Benzodiazepines: alprazolam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam	Interacció potencial amb aquests fàrmacs, ja que comparteixen la via metabòlica del citocrom P450. El diazepam incrementa els efectes de la metadona i pot causar una depressió del sistema nerviós central potencialment mortal.
Dextrometorfan (antitussigen)	La metadona pot incrementar-ne la concentració plasmàtica i l'efecte. Alteracions cardiovasculars: risc de prolongació del segment QT.
Opioides: fentanil, morfina, oxicodona, dextropropoxifè, petidina	Efecte additiu dels opioïdes. Acció perllongada dels metabòlits que assoleixen concentracions tòxiques d'opioïdes.
Antidepressius: inhibidors de la monoamina oxidasa (IMAO)	Els IMAO poden potenciar i prolongar els efectes depressors de la metadona. També poden estimular el sistema nerviós central. Per tant, s'ha d'evitar l'administració de metadona en combinació amb els IMAO i han de transcórrer dues setmanes entre la interrupció del tractament amb un IMAO i l'inici del tractament amb metadona.
Antidepressius tricíclics: amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina	La metadona incrementa la toxicitat dels antidepressius. Estudis mixtos d'increment o descens de la metadona. Possibles efectes proarítmics.
Nifedipina (angina de pit i antihipertensiu)	La metadona pot incrementar la concentració plasmàtica de nifedipina i potenciar-ne l'efecte.
Octreotida (anàleg de la somatostatina)	Pot reduir l'efecte analgèsic de la metadona i la morfina.
Antidiarreïcs: difenoxilat, loperamida	L'ús concomitant de metadona i antidiarreïcs pot provocar estrenyiment greu i una depressió més gran de l'SNC.
Antiretrovirals: inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsid (ITIAN), com la zidovudina, abacavir, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina	Els ITIAN no es metabolitzen per la via enzimàtica del citocrom P450. La metadona actua sobre l'absorció, la glucoronització i el metabolisme de primer pas dels ITIAN. A més, incrementa els efectes tòxics dependents dels antiretrovirals.

**Taula 4. Fàrmacs que poden disminuir la concentració plasmàtica de metadona.**<sup>6,13,14</sup>

Fàrmac	Mecanisme d'interacció i efectes adversos
Antiretrovirals: anàlegs no nucleòsids Inhibidors de la transcriptasa inversa. Nevirapina, efavirenz, delavirdina	Aquests fàrmacs són inductors i substrats de la via del CYP3A4, i poden disminuir l'eficàcia de la metadona. Aparició de síndrome d'abstinència (es recomana incrementar la dosi de metadona en un 10%-20%).
Antiretrovirals: inhibidors de la proteasa, com abacavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, telaprevir, boceprevir Barbitúrics	Aquests fàrmacs són substrats i inhibidors del CYP3A4 i inductors de la glucuroniltransferasa. Possible manca d'eficàcia i aparició de síndrome d'abstinència. Indueixen la via metabòlica del citocrom P450. El fenobarbital és el més estudiat i pot causar un fort descens de la concentració de metadona.
Carbamazepina (antiepilèptic)	Potent inductor dels CYP3A4 i CYP2B6. Pot causar síndrome d'abstinència.
Dexametasona (corticosteroide)	Inductor dels CYP3A4 i CYP2B6.
Espironolactona (antihipertensiu, insuficiència cardíaca)	Inductor del CYP3A4.
Fenitoïna (antiepilèptic)	Inductor dels CYP3A4 i CYP2B6. Disminució de la concentració de metadona. Aparició de síndrome d'abstinència.
Rifampicina o rifampicina/isoniazida (antituberculosos)	Inducció enzimàtica del citocrom P450. S'han descrit casos greus de síndrome d'abstinència.

- a) Fàrmacs contraindicats en pacients en tractament amb metadona. Els fàrmacs inclosos en la taula 2 poden desplaçar la metadona de la seva unió amb els receptors  $\mu$  i, consegüentment, poden disminuir-ne l'eficàcia i provocar una síndrome aguda d'abstinència.<sup>6,12</sup>
- a) Fàrmacs que poden interferir amb el metabolisme de la metadona (taula 3). En aquests casos es poden produir efectes adversos imprevisibles i molt diversos relacionats amb l'administració de la metadona i també amb la del fàrmac que

- s'ha utilitzat per tractar la malaltia concomitant.<sup>6,13,14</sup>
- d) Fàrmacs que poden disminuir la concentració plasmàtica de metadona i, per tant, disminuir-ne els efectes, i incrementar així el risc d'aparició de la síndrome d'abstinència i disminuir-ne l'eficàcia analgèsica (taula 4).<sup>6,13,14</sup>
- e) Fàrmacs que poden incrementar la concentració plasmàtica de metadona i, per tant, potenciar-ne els efectes, i incrementar el risc de sedació i de depressió respiratòria (taula 5).<sup>6,13,14</sup>

**Taula 5. Fàrmacs que poden incrementar la concentració plasmàtica de metadona.**<sup>6,13,14</sup>

Fàrmac	Mecanisme d'interacció
Antidepressius: fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina Verapamil (blocador del calci)	Inhibició del CYP2D6. Gran efecte amb la fluvoxamina, la qual també és un inhibidor del CYP1A2. Preferiblement, no s'ha d'utilitzar la fluvoxamina. Inhibició del citocrom P450. En combinació amb la metadona, produeix efectes potencialment adversos, com ara arítmies.
Antibiòtics macròlids: eritromicina, claritromicina Metronidazole (antibiòtic)	Força inhibició del CYP3A4 Inhibició del CYP3A4
Cimetidina (antagonista del receptor H2 de la histamina) Ciprofloxacina (antibiòtic)	Inhibició de la via del citocrom P450 Inhibició selectiva d'isoenzims del citocrom P450
Ergotamina (antimigranyós)	Inhibició selectiva del CYP3A4
Antifúngics: fluconazole, ketoconazole, miconazole, itraconazole	Inhibició del citocrom P450. Incrementa la concentració de metadona.
Teràpia antigotosa, tractament dels càlculs renals: alcalinitzants urinaris (bicarbonat sòdic)	L'orina alcalina disminueix la secreció de metadona pel ronyó.
Omeprazole (antiulcerós)	Estudis en animals. Possiblement afecta l'absorció de la metadona.
Antiasmàtics: zafirlukast, pranlukast, montelukast	Proposats en alguns estudis publicats, ja que inhibeixen el citocrom P450. Clínicament no verificat.
Antihipertensius, antiarítmics: amiodarona, diltiazem, quinidina	Proposats en alguns estudis publicats, ja que inhibeixen el citocrom P450. Clínicament no verificat.

## Interaccions amb substàncies d'abús

Malgrat que el tractament amb metadona ha demostrat ser eficaç, una part de pacients en tractament manté el consum d'altres substàncies amb capacitats addictives. En relació amb aquests patrons de consum les principals interaccions observades han estat:

a) **Substàncies psicoestimulants:** s'ha descrit que la cocaïna disminueix la concentració plasmàtica de metadona, ja que indueix la via metabòlica del CYP3A4 i l'eliminació de la metadona.<sup>15</sup> A més, s'ha observat que el consum de cocaïna durant el tractament de manteniment amb metadona és un factor de risc de recaiguda del consum d'heroïna o d'altres substàncies com l'alcohol i les benzodiazepines.<sup>16</sup> En relació amb l'abús de substàncies psicoestimulants com l'amfetamina, la metamfetamina o el metilfenidat, no s'han observat interaccions importants. No obstant això, cal remarcar que aquestes substàncies s'han usat sovint en pacients que reben medicació opioide per pal·liar-ne els efectes depressius. Per tant, cal prestar una atenció especial a l'ús d'aquestes substàncies en pacients amb teràpia de deshabitació opioide, ja que el seu consum constitueix un factor de risc de recaiguda del consum d'heroïna o d'altres substàncies com l'alcohol i les benzodiazepines.<sup>13</sup>

b) **Alcohol:** la interacció entre l'alcohol i la metadona és ben coneguda i es produeix com a conseqüència de la competència metabòlica, ja que ambdues substàncies són substrats del citocrom P450. L'alcohol és un inductor d'aquests enzims, mentre que la metadona els indueix dèbilment. Així, quan es combina amb l'alcohol, la metadona es metabolitza més lentament, perquè competeixen pels enzims. Per això, les ingestes agudes de grans dosis d'alcohol, juntament amb metadona, incrementen notablement la concentració plasmàtica d'aquesta i produeixen una sedació intensa i una depressió respiratòria que pot resultar fatal. En canvi, el consum crònic d'alcohol afavoreix la inducció enzimàtica del citocrom P450, però no

la competència, la qual cosa disminueix la concentració plasmàtica de metadona i provoca una aparició precoç de la síndrome d'abstinència.<sup>17</sup> Per tant, es recomana no consumir begudes alcohòliques durant el tractament amb qualsevol analgèsic opioide (incloent-hi la metadona).

- c) **Tabac:** els estudis realitzats mostren l'existència d'influències recíproques entre el consum de tabac i de metadona. La nicotina, així com altres hidrocarburs aromàtics policíclics presents en el tabac, actuen com a inductors enzimàtics del metabolisme hepàtic, concretament del CYP1A2, i s'associen a una disminució de l'efecte de la metadona en pacients fumadors.<sup>18,19</sup>
- d) **Heroïna:** el consum simultani d'heroïna i metadona fa disminuir els efectes de la metadona a causa de la competència entre ambdues substàncies per unir-se als receptors  $\mu$ . No està clar per què alguns pacients continuen consumint heroïna durant el tractament amb metadona, però s'hi han suggerit diversos factors, com el fet de no haver arribat a una dosi de metadona capaç de controlar la síndrome d'abstinència opioide o la recerca d'efectes psicoactius que la metadona no els proporciona. Per tant, si el consum d'opioides com l'heroïna persisteix en aquest tipus de pacients, en primer lloc cal valorar un augment de la dosi de metadona.<sup>20,21</sup>

## Interaccions amb aliments i suplementes

Les taules 6 i 7 recullen els principals aliments i suplementes que interaccionen o poden interaccionar amb el tractament amb metadona, i que incrementen (taula 6) o disminueixen (taula 7) l'efecte d'aquesta.<sup>6,22,23</sup> S'aconsella especialment no prendre suc d'aranja, ja que als intestins inhibeix el CYP3A4 i la proteïna transportadora P-gp, i disminueix així la velocitat de metabolització de la metadona i n'incrementa i perllonga l'efecte.

**Taula 6. Principals aliments i suplementes que incrementen l'efecte de la metadona.**<sup>6,22,23</sup>

Producte	Mecanisme
Aranja	Inhibeix el CYP3A4 i la P-gp intestinal. Aquest efecte no ha estat demostrat en altres fruites.
All	Inhibeix l'activitat dels CYP3A4.
Apiàcies (api, julivert, pastanaga)	Disminueixen l'activitat enzimàtica del CYP1A2.
Suplements naturals: unglà de gat, camamilla, <i>Echinacea angustifolia</i> , <i>Hydrastis canadensis</i>	No s'han estudiat específicament amb la metadona. El seu efecte potencial es deu a la forta inhibició de l'enzim CYP3A4.
Vi i altres begudes de baixa graduació	Pot inhibir l'activitat del CYP3A4, a més d'actuar com a substrat.

**Taula 7. Principals aliments i suplementes que disminueixen l'efecte de la metadona.**<sup>6,22,23</sup>

Producte	Mecanisme
Suplements de vitamina C	Augmenten l'eliminació de la metadona per disminució del pH de l'orina.
Brassicàcies o crucíferes (col, coliflor, bròcoli)	Incrementen l'activitat del CYP1A2.
Cafè	Determinats compostos poden induir el CYP3A4.
Suc de raïm	Podria induir l'activitat del CYP1A2.

## Conclusions

Avui dia es disposa d'una evidència científica clara de l'eficàcia del tractament substitutiu amb metadona en la disminució del consum d'opioides il·legals. A més, aquest tractament ha demostrat l'eficàcia en la disminució de conductes de risc, en la reducció de la conflictivitat legal amb les drogues i en la millora de la qualitat de vida dels pacients dependents d'opioides que segueixen el tractament. Tot i que en línies generals el tractament amb metadona és ben tolerat pels pacients, hi ha nombroses circumstàncies que poden interferir en el tractament, ja siguin les lligades a les propietats farmacològiques dels medicaments emprats, un nombre considerable dels quals es metabolitza per la via del citocrom P450, o les conductes de risc inherents al mateixos pacients en relació amb el consum de drogues il·legals. Cal tenir en compte totes aquestes circumstàncies a l'hora de manejar correctament la medicació de cada pacient i avaluar-lo de manera individualitzada per evitar problemes relacionats amb la seguretat del tractament, i s'ha d'adaptar igualment el marc terapèutic a les possibilitats i necessitats del pacient. Així mateix, cal destacar que actualment moltes possibles interaccions entre medicaments i agonistes opioides no s'han estudiat encara en humans i els estudis *in vitro* no sempre són indicatius del que ocorrerà a la pràctica clínica habitual. Per tant, convé continuar estudiant i vigilant les possibles interaccions per incrementar la seguretat del tractament en aquests pacients. S'ha d'afavorir la formació dels professionals que estan més en contacte amb els pacients i cal elaborar procediments d'actuació clars, coherents i integrats per tots els professionals sanitaris implicats.

## Bibliografia

1. Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65:283-90.

2. Shields LB, Hunsaker JC III, Corey TS, Ward MK, Stewart D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci.* 2007;52:1389-95.

3. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction.* 1998;93(4):515-32.

4. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts risk of fatal heroin overdose. *Sust Use Misuse.* 1996;31(2):177-96.

5. Torrens M, Domingo-Salvany A, Alonso J, Castillo C, San L. Methadone and quality of life. *Lancet.* 1999;353:1101.

6. Vendramin A, Sciacchitano AM. Pharmacology and neurochemistry of methadone. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2009;11(3):11-28.

7. Soler PA. Interacciones medicamentosas con la metadona. *JANO* 2003;65(1486):48-50.

8. Centre d'Informació online de medicaments de l'AEMPS. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>. Consultat el 22 de juliol de 2013]

9. Novick DM, Richman BL, Friedman JM, Friedman JE, Fried C, Wilson JP, et al. The medical status of methadone maintained patients in treatment for 11-18 years. *Drug Alcohol Depend.* 1993;23:235-45.

10. Fitxa tècnica d'Eptadone®. [Disponible a:<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69909&formato=pdf&formulario=FICHAS&ile=ficha.pdf>. Consultada el 22 de juliol de 2013]

11. Fitxa tècnica de Metasedin®. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62423&formato=pdf&formulario=FICHA S&file=ficha.pdf>. Consultada el 22 de juliol de 2013]

12. DeMaria PAJ. Methadone drug interactions. *J Maint Addict.* 2003;2(2):1048-53.

13. McCance-Katz EF, Sullivan L, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: A review. *Am J Addict.* 2010;19(1):4-16.

14. San L. Fisiologia i farmacologia de la metadona. A: Tractament de manteniment de metadona. Manual de pràctica clínica. Barcelona: Ed. Òrgan Tècnic de Drogodependències; 2005. p. 37-47.

15. McCance-Katz EF, Jatlow P, Rainey PM. Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans. *Am J Addict.* 2010;19(1):47-52.

16. Baño MD, López ML, Agujetas M, Millán I, Guillem JL. Niveles plasmáticos de metadona. Resultados después de 15 meses de seguimiento en el Programa Municipal de Drogas de Majadahonda. *Adicciones.* 2001;13:17-30.

17. Moreno MR, Rojas MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Interacciones de metadona con fármacos antiinfecciosos y sustancias de abuso. *Adicciones.* 2000;12(1):65-75.

18. McCool RH, Richter KP. Why do so many drug users smoke? *J Subst Abuse Treat.* 2003;25:43-9.

19. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz N. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57:79-115.

20. Moolchan ET, Umbricht A, Epstein D. Therapeutic drug monitoring in methadone maintenance: choosing a matrix. *J Addict Dis.* 2001;20(2):55-73.

21. Battle F, Guardia J. Abús de substàncies en tractaments de manteniment amb metadona. Maneig clínic. A: Tractament de manteniment de metadona. Manual de pràctica clínica. Barcelona: Ed. Òrgan Tècnic de Drogodependències; 2005. p. 107-17.

22. Stewart B. Leavitt, MA. Pain Treatment Topics. [Disponible a: <http://pain-topics.org/>. Consultat el 6 de juny de 2013]

23. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(3):250-69.



## CedimCat ■

Centre d'informació de  
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un **pla de medicació personalitzat** per al pacient

Data de redacció: **Juliol 2013**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2013 (I)**

### **Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Roser Vallés Navarro

**Subdirecció:** Neus Rams Pla

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretaria Tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**Suport tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació  
Terapèutica és  
membre de la  
INTERNATIONAL  
SOCIETY OF DRUG  
BULLETINS**

