FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naloxona Kern Pharma 0,4 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 0,4 mg de hidrocloruro de naloxona (como hidrocloruro de naloxona dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:
1 ml de solución inyectable contiene 3,38 mg (< 1 mmol) de sodio y 1 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión

Solución transparente e incolora
pH: 3,0 - 4,5
Osmolalidad: 270 - 310 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Reversión total o parcial de la depresión del SNC y especialmente de la depresión respiratoria causada por opiáceos naturales o sintéticos.
- Diagnóstico de la sospecha de sobredosis o intoxicación aguda por opiáceos.
- Reversión total o parcial de la depresión respiratoria o de la depresión del SNC en el recién nacido cuya madre ha recibido opiáceos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento puede inyectarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) o puede administrarse en perfusión intravenosa.
Para incompatibilidades e instrucciones sobre la dilución del producto antes de la administración, ver secciones 6.2 y 6.6.
La administración IM de Naloxona Kern Pharma sólo debería ser utilizada en los casos en los que la administración IV no sea posible.
El efecto más rápido se obtiene mediante la administración por vía IV, por lo que se recomienda este método de administración en los casos agudos.

Si se administra Naloxona Kern Pharma por vía IM, es necesario recordar que el inicio de acción es más lento que después de la inyección IV; sin embargo, la administración IM tiene un efecto más prolongado que la administración IV. La duración de acción depende de la dosis y vía de administración del hidrocloruro de naloxona, oscilando entre 45 minutos y 4 horas.
Además, debe tenerse en cuenta que las dosis IM son generalmente más altas que las dosis IV, y que deben adaptarse a cada paciente individualmente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como es posible que la duración del efecto de algunos opiáceos (por ejemplo, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, metadona) sea más prolongada que la del hidrocloruro de naloxona, los pacientes deben mantenerse en vigilancia continua, administrándoles dosis repetidas si es necesario.

Reversión total o parcial de la depresión del SNC y especialmente de la depresión respiratoria causada por opiáceos naturales o sintéticos.

Adultos

La dosis se determina para cada paciente con el fin de obtener una respuesta respiratoria óptima mientras se mantiene una adecuada analgesia. Por lo general, una inyección IV de 0,1 a 0,2 mg de hidrocloruro de naloxona (aproximadamente de 1,5 a 3 μg/kg) es suficiente. Si es necesario, pueden administrarse inyecciones adicionales por vía IV de 0,1 mg, a intervalos de 2 minutos, hasta que se obtenga una respiración y una conciencia satisfactorias. Puede ser necesaria otra inyección adicional en un plazo de 1 a 2 horas, dependiendo del tipo de sustancia activa que se va a antagonizar (efecto a corto plazo o liberación lenta), la cantidad administrada, y el tiempo y modo de administración. Naloxona Kern Pharma se puede administrar también como perfusión intravenosa.

Perfusión: La duración del efecto de algunos opiáceos es más prolongada que la del bolo intravenoso de hidrocloruro de naloxona. Por lo tanto, en los casos en los que se haya comprobado que la depresión ha sido inducida por dichas sustancias o si existe algún motivo para suponerlo, el hidrocloruro de naloxona deberá administrarse como perfusión continua. La velocidad de perfusión se determina según cada paciente individualmente, dependiendo de la respuesta del paciente al bolo intravenoso y de la reacción del paciente a la perfusión intravenosa. Debe considerarse cuidadosamente el uso de la perfusión intravenosa continua y, si fuera necesario, debe emplearse asistencia respiratoria.

Población pediátrica

Inicialmente, de 0,01 a 0,02 mg de hidrocloruro de naloxona por kg por vía IV, a intervalos de 2 a 3 minutos, hasta que se obtenga una respiración y una conciencia satisfactorias. Pueden ser necesarias dosis adicionales a intervalos de 1 a 2 horas dependiendo de la respuesta del paciente y la dosis y duración de acción del opiáceo administrado.

Diagnóstico de la sospecha de sobredosis o intoxicación aguda por opiáceos

Adultos

La dosis inicial es generalmente de 0,4 a 2 mg de naloxona hidrocloruro por vía IV. Si inmediatamente después de la administración por via IV no se obtiene la mejoría deseada de la depresión respiratoria, las inyecciones pueden repetirse a intervalos de 2 a 3 minutos. Naloxona Kern Pharma también puede inyectarse intramuscularmente (dosis inicial, generalmente, de 0,4 a 2 mg) si la administración intravenosa no es posible. Si 10 mg de naloxona hidrocloruro no producen una mejoría significativa, esto sugiere que la depresión es causada completa o parcialmente por otras afecciones o sustancias activas distintas de los opiáceos.

Población pediátrica

La dosis inicial habitualmente es de 0,01 mg de naloxona hidrocloruro por kg por vía IV. Si no se obtiene respuesta clínica satisfactoria, puede administrarse una inyección adicional de 0,1 mg/kg. Dependiendo de cada paciente concreto, también puede ser necesaria una perfusión IV. Si no es posible la administración por vía IV, Naloxona Kern Pharma también puede administrarse por vía intramuscular, (dosis inicial de 0,01 mg/kg), dividida en varias dosis.

Reversión de la depresión respiratoria y de la depresión del SNC en el recién nacido cuya madre ha recibido opiáceos

La dosis habitual es de 0,01 mg de naloxona hidrocloruro por kg por vía IV. Si la función respiratoria no revierte hasta un grado satisfactorio con esta dosis, la inyección puede repetirse a intervalos de 2 a 3 minutos. Si no es posible una administración por vía IV, Naloxona Kern Pharma también puede administrarse IM, (dosis inicial de 0,01 mg/kg).

Pacientes de edad avanzada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiovascular preexistente o en aquellos que reciben medicamentos potencialmente cardiotóxicos, Naloxona Kern Pharma debería ser utilizada con precaución ya que se han producido efectos adversos cardiovasculares graves tales como taquicardia ventricular y fibrilación en pacientes postoperatorios tras la administración de hidrocloruro de naloxona.

4.3. Contraindicaciones

Naloxona Kern Pharma está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al hidrocloruro de naloxona o a cualquiera de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Naloxona Kern Pharma debe administrarse con precaución a los pacientes que han recibido dosis altas de opiáceos o que tienen una dependencia física de los opiáceos. Una reversión demasiado rápida del efecto opiáceo puede causar un síndrome de abstinencia agudo en estos pacientes. Se han descrito hipertensión, arritmias cardiacas, edema pulmonar y parada cardiaca. Esto también se aplica a los recién nacidos de tales pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que responden satisfactoriamente al hidrocloruro de naloxona. El efecto de los opiáceos puede ser más prolongado que el efecto del hidrocloruro de naloxona, y pueden ser necesarias nuevas inyecciones.

El hidrocloruro de naloxona no es eficaz en la depresión central causada por agentes distintos a los opiáceos. La reversión de la depresión respiratoria inducida por buprenorfina puede no ser total. Si tuviera lugar una respuesta parcial la respiración debe ser asistida mecánicamente.

Después del uso de opioides durante la cirugía, debe evitarse dosis excesiva de hidrocloruro de naloxona, ya que puede causar excitación, aumento de la presión sanguínea y reversión clínicamente importante de la analgesia. Una reversión de los efectos opioides alcanzada demasiado rápida puede inducir náuseas, vómitos, sudoración o taquicardia.

Se ha notificado que el hidrocloruro de naloxona induce hipotensión, hipertensión, taquicardia ventricular, fibrilación y edema pulmonar. Estas reacciones adversas se han observado en el periodo postoperatorio, la mayoría de las veces en pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares o que han tomado medicamentos con similares reacciones adversas cardiovasculares. Aunque no se ha demostrado ninguna relación causal directa, deberá tenerse precaución en la administración de Naloxona Kern Pharma a los pacientes con enfermedades cardiovasculares o a los pacientes que toman fármacos relativamente cardiotóxicos que causen taquicardia ventricular, fibrilación y parada cardiaca (ej. cocaína, metanfetamina, antidepresivos cíclicos, bloqueantes canales de calcio, betabloqueantes, digoxina). Ver sección 4.8.

Este medicamento contiene < 1 mmol (3.38 mg) de sodio por mililitro y 3,68 mmol (84,5 mg) de sodio por dosis diaria máxima de 10 mg de hidrocloruro de naloxona, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto del hidrocloruro de naloxona se debe a la interacción entre los opiáceos y los agonistas opiáceos. Si administra el hidrocloruro de naloxona a sujetos dependientes a los opiáceos, en algunos casos la administración puede causar síntomas de abstinencia intensos. Se han descrito hipertensión, arritmias cardíacas, edema pulmonar y parada cardíaca.
Con una dosis habitual de hidrocloruro de naloxona no hay ninguna interacción con barbitúricos ni con tranquilizantes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos sobre la interacción con el alcohol no son unánimes. En pacientes con intoxicación múltiple por tomar opiáceos y sedantes o alcohol, dependiendo de la causa de la intoxicación, se puede observar un resultado menos rápido después de la administración de hidrocloruro de naloxona.

Cuando se administra hidrocloruro de naloxona a los pacientes que han recibido buprenorfina como analgésico, puede restablecerse una analgesia completa. Se cree que este efecto se produce como consecuencia de la curva de dosis-respuesta en forma de arco de la buprenorfina, con una disminución de la analgesia en caso de dosis altas. Sin embargo, la reversión de la depresión respiratoria causada por buprenorfina es limitada.

Con la administración del hidrocloruro de naloxona en casos de coma causado por sobredosis de clonidina se ha notificado hipertensión grave.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de suficientes datos clínicos sobre la exposición al hidrocloruro de naloxona durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3.). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Este medicamento no debería ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. El hidrocloruro de naloxona puede causar síntomas de abstinencia en los recién nacidos (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si el hidrocloruro de naloxona pasa a la leche materna y no se ha determinado si los niños que reciben lactancia materna son afectados por el hidrocloruro de naloxona. Por lo tanto, debe evitarse la lactancia durante 24 horas después del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que han recibido hidrocloruro de naloxona para revertir los efectos de los opioides deben ser advertidos de no conducir, operar con maquinaria o participar en otras actividades que exijan esfuerzo físico o mental durante al menos 24 horas, ya que el efecto de los opioides puede volver a aparecer.

4.8. Reacciones adversas

Se utiliza la siguiente terminología de frecuencias:
Muy frecuentes (≥1/10);
Frecuentes (≥1/100, <1/10):
Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100):
Raras (≥1/10.000, <1/1.000):
Muy raras (<1/10.000):
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: Reacciones alérgicas (urticaria, rinitis, disnea, edema de Quincke), shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Desvanecimiento, dolor de cabeza
Poco frecuentes: Temblores, sudoración
Raras: Convulsiones, tensión
Raramente, se han notificado convulsiones después de la administración de hidrocloruro de naloxona; sin embargo, no se ha establecido una relación de causalidad con el fármaco. Dosis superiores a las recomendadas en uso postoperatorio pueden producir tensión.

Trastornos cardiacos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes: Taquicardia
Poco frecuentes: Arritmia, bradicardia
Muy raras: Fibrilación, parada cardiaca

Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipotensión, hipertensión
Con el empleo postoperatorio del hidrocloruro de naloxona se han notificado también hipotensión, hipertensión y arritmias cardíacas (incluso taquicardia ventricular y fibrilación). Se han producido reacciones adversas cardiovasculares la mayoría de las veces en pacientes postoperatorios con una enfermedad cardiovascular de fondo o en los que reciben fármacos que producen similares reacciones adversas cardiovasculares.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raras: Edema pulmonar

Se ha producido también edema pulmonar con el uso postoperatorio del hidrocloruro de naloxona.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas
Frecuentes: Vómitos
Poco frecuentes: Diarrea, sequedad de boca.
Se han descrito náuseas y vómitos en los pacientes postoperatorios que han recibido dosis más altas de las recomendadas. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal, y los síntomas pueden ser signos de un antagonismo demasiado rápido del efecto opiáceo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raras: Eritema multiforme
Un caso de eritema multiforme se curó rápidamente después de suspender el hidrocloruro de naloxona.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Dolor postoperatorio
Poco frecuentes: Hiperventilación, irritación de las paredes de los vasos (después de la administración IV); irritación local e inflamación (después de la administración IM)
Una dosis mayor de la recomendada en el uso postoperatorio puede conllevar el retorno del dolor.
Una reversión rápida del efecto opiáceo puede inducir hiperventilación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

A la vista de la indicación y del amplio margen terapéutico, no debe esperarse sobredosis. La dosis única de 10 mg de hidrocloruro de naloxona por vía IV se ha tolerado sin ninguna reacción adversa ni cambios en los valores de laboratorio. Dosis superiores a las recomendadas en su uso postoperatorio puede conllevar un retorno del dolor y tensión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, código ATC: V03AB15.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El hidrocloruro de naloxona, un derivado semisintético de la morfina (N-alil-nor-oximorfona), es un antagonista específico de los opioides que actúa competitivamente en los receptores opiáceos. Presenta una gran afinidad por los sitios de los receptores opiáceos y, por lo tanto, desplaza tanto a los agonistas como a los antagonistas opiáceos, como por ejemplo la pentazocina, aunque también a la nalorfina. El hidrocloruro de naloxona no contrarresta la depresión central causada por los hipnóticos ni por otros no opiáceos, y no posee las propiedades "agonísticas" o similares a las de la morfina que son características de otros antagonistas de los opiáceos. Incluso dosis altas del fármaco (10 veces la dosis terapéutica habitual) producen una analgesia no significativa, sólo una ligera somnolencia y ninguna depresión respiratoria, efectos psicomiméticos, cambios circulatorios ni miosis. Esencialmente no presenta ninguna actividad farmacológica en ausencia de opiáceos o de los efectos agonísticos de otros antagonistas de los opiáceos. Debido a que el hidrocloruro de naloxona, a diferencia de la nalorfina, no exacerba la depresión respiratoria causada por otras sustancias, también puede ser útil para el diagnóstico diferencial.

El hidrocloruro de naloxona no ha demostrado producir tolerancia ni causar dependencia física ni mental.

En caso de dependencia a los opiáceos, la administración de hidrocloruro de naloxona aumenta los síntomas de dependencia física. Si se administra por vía intravenosa, el efecto farmacológico del hidrocloruro de naloxona será visible generalmente al cabo de dos minutos. La duración del efecto antagonista depende de la dosis, pero en general está dentro de los límites de 1-4 horas. La necesidad de dosis repetidas depende de la cantidad, el tipo y la vía de administración del opiáceo que se va a antagonizar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El hidrocloruro de naloxona se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal pero está sujeto a un considerable metabolismo de primer paso y se inactiva rápidamente después de la administración por vía oral. Aunque el fármaco es eficaz por vía oral, para conseguir un antagonismo completo de los opiáceos se requieren dosis mucho más altas que las necesarias para la administración por vía parenteral. Por lo tanto, el hidrocloruro de naloxona se administra por vía parenteral.

Distribución

Después de la administración por vía parenteral, el hidrocloruro de naloxona se distribuye rápidamente en los tejidos y los líquidos corporales, especialmente en el cerebro, debido a su alta lipofilia. En los humanos adultos, se ha descrito que el volumen de distribución en el estado de equilibrio es de aproximadamente 2 l/kg. La unión a las proteínas está dentro de los límites del 32 al 45%.
El hidrocloruro de naloxona atraviesa fácilmente la placenta; sin embargo, se desconoce si se distribuye en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

El hidrocloruro de naloxona se metaboliza rápidamente en el hígado, principalmente por conjugación con ácido glucurónico, y se excreta por la orina.

Eliminación

El hidrocloruro de naloxona tiene una semivida plasmática corta de aproximadamente 1 a 1,5 horas después de la administración por vía parenteral. La semivida plasmática en los recién nacidos es de aproximadamente 3 horas. El aclaramiento corporal total es de 22 ml/min por kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El hidrocloruro de naloxona fue positivo en el test de Ames de mutagénesis y en pruebas de aberración cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro*, y fue negativo en el análisis de mutagénesis de HGPRT en células V79 de hámster chino *in vitro* y en un estudio de aberración cromosómica en médula ósea de rata *in vivo*.
No se han realizado hasta la fecha estudios para determinar el potencial carcinógeno del hidrocloruro de naloxona.
Se han descrito cambios dosis-dependientes en la velocidad de desarrollo neuronal postnatal y del comportamiento y hallazgos anormales en el cerebro de ratas tras la exposición en útero. Además, la exposición durante la última etapa de la gestación en ratas, se observa un aumento en la mortalidad neonatal y una reducción del peso corporal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables
Cloruro de sodio
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Se recomienda no mezclar las preparaciones de hidrocloruro de naloxona con otras que contengan bisulfito, metabisulfito, aniones de cadena larga o de alto peso molecular, o soluciones con pH alcalino. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos que se mencionan en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Período de validez después de la primera apertura del envase:
Después de la primera apertura del envase el medicamento deberá usarse de inmediato.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio color topacio, transparente de tipo I.
Envases de 10 ampollas de 1 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso.
Por favor examine el medicamento visualmente antes de usarlo

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras prácticamente libre de partículas.

Para la perfusión IV, Naloxona Kern Pharma se diluye con cloruro de sodio 0,9% o con glucosa 5%.
5 ampollas de Naloxona Kern Pharma 0,4 mg/ml (2 mg) en 500 ml equivalen a una concentración final de 4 microgramos/ml.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA S.L
Pol. Ind. Colón II, C/Venus 72
08228 Terrassa (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54.276

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: Marzo 1979
Revalidación: Diciembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2013

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios