

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

REVIA 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de naltrexona hidrocloreto.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 204 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película y ranurado

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alcoholismo

Para utilizarse dentro de un programa de tratamiento completo del alcoholismo con el objetivo de reducir el riesgo de recaída, mantener la abstinencia y reducir el deseo de alcohol durante las fases iniciales de la recuperación. Puesto que la naltrexona no es de la misma utilidad para todos los pacientes y el beneficio esperado del tratamiento con naltrexona es una mejoría moderada del resultado producido por la terapia convencional, su uso en el alcoholismo debe ir acompañado de medidas psicoterapéuticas y llevarse a cabo en contextos especializados en el tratamiento de esta patología.

Deshabitación opiácea

Deshabitación, junto a otras medidas, de los sujetos adictos a drogas opiáceas de administración exógena (morfina, heroína).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento del alcoholismo

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día (1 comprimido).

Puesto que Revia es un tratamiento coadyuvante y una total recuperación de la dependencia al alcohol es variable, no puede recomendarse una duración estándar de este tratamiento. Debe considerarse un periodo inicial de tres meses, aunque pueden ser necesarios periodos más prolongados.

Los pacientes sospechosos de uso o dependencia de opiáceos deben ser sometidos a un test de naloxona o comprobar que están libres de opiáceos durante los 7-10 días anteriores al inicio del tratamiento con Revia (ver sección 4.3).

Deshabitación de sujetos adictos a opiáceos

No debe iniciarse la administración de Revia, sin haberse realizado previamente un test de naloxona con resultado negativo. Previamente al inicio de la terapia con Revia, el citado test debe ser verificado por análisis de orina. El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas de naltrexona, siguiendo la terapia de inducción.

Test de naloxona:

- Intravenoso: administrar 0,2 mg IV de naloxona. Si después de 30 segundos no aparecen reacciones adversas administrar una nueva dosis IV de 0,6 mg de naloxona. Continuar observando al paciente por si aparecen signos de abstinencia durante 20 minutos.
- Subcutáneo: administrar por vía subcutánea 0,8 mg de naloxona. Observar al paciente por si aparecen signos y síntomas de abstinencia durante 20 minutos.
- Comprobación del test: si existe duda de que el paciente está libre de opiáceos, el tratamiento con Revia debería aplazarse 24 horas. En esta situación habría que repetir el test con 1,6 mg de naloxona.

Terapia de inducción: una vez obtenida la negatividad del test de naloxona, se administrará una dosis de 25 mg (medio comprimido). El paciente permanecerá en observación durante 1 hora, al cabo de la cual, si no aparecen signos de abstinencia, se le administrará otra dosis de 25 mg.

Desde el 2º día, el paciente tomará una dosis de 50 mg cada día, hasta completar la primera semana de tratamiento (días 3º, 4º, 5º, 6º y 7º).

Terapia de mantenimiento: la dosis total recomendada es de 350 mg/semana, según varios esquemas posológicos, de los cuales los más recomendados son los siguientes:

- 1ª opción: 1 comprimido cada día.
- 2ª opción: 2 comprimidos el lunes y miércoles y 3 el viernes.

Se recomienda no sobrepasar la dosis de 150 mg en un solo día, puesto que se ha observado una incidencia superior de reacciones adversas.

Población pediátrica

REVIA no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido su uso seguro en niños.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido el uso seguro de REVIA para el tratamiento de la dependencia a opiáceos en pacientes de edad avanzada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Insuficiencia hepática.

- Hepatitis aguda.
- Dependencia actual a opiáceos, ya que puede sobrevenir un síndrome de abstinencia agudo.
- Pacientes que estén recibiendo medicamentos opiáceos.
- Pacientes con control positivo a opiáceos o que no hayan superado el test de naloxona.
- Hipersensibilidad a la naltrexona hidrocloreuro o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La terapia con Revia debe ser iniciada y supervisada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con dependencia a opiáceos y al alcohol.

No es raro que los individuos adictos a opiáceos presenten insuficiencia hepática. Adicionalmente, no es infrecuente que las personas que abusan del alcohol tengan alterada la función hepática. Se han descrito alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas en pacientes de edad avanzada obesos que recibían naltrexona a dosis más elevadas (hasta 300 mg/día) que las recomendadas para el tratamiento del alcoholismo. Antes de iniciar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, deberán realizarse pruebas hepáticas.

Puesto que Revia es ampliamente metabolizado en el hígado y eliminado básicamente por orina, su administración se llevará a cabo con especial precaución en enfermos con insuficiencia hepática y/o renal. Antes de iniciar el tratamiento, y a lo largo del mismo, deberán realizarse pruebas hepáticas.

La administración de Revia puede desencadenar un síndrome de abstinencia en sujetos adictos a opiáceos, con síntomas y signos que pueden presentarse desde los 5 primeros minutos hasta 48 horas después. El tratamiento debe ser sintomático y puede incluir la administración de opiáceos.

Debe advertirse a los pacientes que un intento de anular el bloqueo administrando dosis altas de opiáceos puede ocasionar una intoxicación opiácea aguda al terminar el efecto de la naltrexona, la cual puede ser posiblemente mortal. La toma de altas dosis de opiáceos, concomitantemente con el tratamiento con naltrexona, puede conducir a una intoxicación mortal por opiáceos con fallo respiratorio y circulatorio.

Se advertirá a los pacientes que no deben consumir opiáceos (ej. opiáceos en preparaciones para la tos, para el tratamiento sintomático del resfriado o en preparaciones antidiarreicas) durante el tratamiento con naltrexona.

En una situación de emergencia en la que se requiera administrar analgésicos opiáceos a sujetos en tratamiento con Revia, la dosis de éstos puede ser mayor de la habitual para obtener el mismo efecto terapéutico, y la depresión respiratoria resultante puede ser más profunda y más prolongada. Adicionalmente, pueden aparecer acciones no mediadas por el receptor (ej. hinchazón de la cara, prurito, eritema generalizado, diaforesis y otros síntomas a nivel cutáneo y de la mucosa presumiblemente debido a la liberación de histamina). En estas circunstancias el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado por personal experimentado y en un centro hospitalario.

Se sabe que el riesgo de suicidio aumenta en pacientes con abuso de sustancias, con o sin depresión concomitante. Este riesgo no se elimina con el tratamiento con Revia (ver sección 4.8).

El test de naloxona está recomendado para controlar el uso de opiáceos; un síndrome de abstinencia desencadenado por naloxona hidrocloreuro será de menor duración que uno desencadenado por Revia.

La prueba de naloxona no debe realizarse en pacientes con síntomas de abstinencia clínicamente significativos, ni en los pacientes que dieron positivo a opiáceos en la orina.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la actualidad, la experiencia clínica y los datos experimentales sobre el efecto de la naltrexona sobre la farmacocinética de otras sustancias son limitados. El tratamiento concomitante de naltrexona con otros medicamentos debe llevarse a cabo con precaución y debe ser cuidadosamente vigilado. No se han realizado estudios de interacción.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni la naltrexona ni su metabolito principal 6-beta-naltrexol se metabolizan a través de las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, es poco probable que la farmacocinética de la naltrexona se vea afectada por medicamentos inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Medicamentos sedantes: derivados opiáceos (analgésicos, antitusivos, tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos diferentes a las benzodiacepinas (ej. meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos centrales, baclofeno, talidomida.

Asociación no recomendada: analgésicos agonistas opiáceos, opiáceos agonistas-antagonistas y opiáceos en el tratamiento de sustitución.

Asociación que debe tenerse en cuenta: barbitúricos y benzodiacepinas.

Hasta el momento no se ha descrito interacción entre la cocaína y la naltrexona hidrocloreuro.

En los datos de un estudio de seguridad y tolerabilidad de la co-administración de naltrexona con acamprosato, se observó que la administración de naltrexona aumentaba significativamente los niveles plasmáticos de acamprosato en los individuos dependientes al alcohol. No ha sido investigada la interacción con otros psicofármacos (ej. disulfiram, amitriptilina, doxepina, litio, clozapina, benzodiacepinas).

No se conocen interacciones entre la naltrexona y el alcohol.

Se ha comunicado somnolencia y letargia después de la administración de naltrexona y tioridazina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de naltrexona hidrocloreuro en el embarazo. Los datos de los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los datos son insuficientes para establecer la relevancia clínica. El riesgo potencial en humanos se desconoce. La naltrexona sólo debe administrarse a mujeres embarazadas cuando a juicio del médico los beneficios potenciales sean mayores que el posible riesgo.

El uso de naltrexona en mujeres alcohólicas embarazadas que reciben tratamiento prolongado con opiáceos o tratamiento de sustitución con opiáceos, o en mujeres embarazadas que son dependientes a los opiáceos, crea un riesgo de síndrome de abstinencia agudo que podría tener consecuencias graves para la madre y el feto (ver sección 4.4). La administración de naltrexona debe suspenderse si se prescriben analgésicos opiáceos (ver sección 4.5).

Lactancia

No existen datos clínicos relativos al uso de naltrexona hidrocloreuro en la lactancia. Se desconoce si la naltrexona o el 6-beta-naltrexol se excretan en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con naltrexona.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Revia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado antes y durante el tratamiento con naltrexona. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, <1.000), muy raras ($<1/10.000$).

Los efectos secundarios observados con naltrexona parecen ser similares tanto en alcohólicos como en sujetos adictos a opiáceos. Las reacciones adversas graves son poco frecuentes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía.

Raras: púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: nerviosismo, ansiedad, insomnio.

Frecuentes: irritabilidad, trastornos afectivos.

Poco frecuentes: alucinación, confusión, depresión, paranoia, desorientación, pesadillas, agitación, trastorno de la libido, sueños anormales.

Raras: ideación suicida, intento de suicidio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, inquietud.

Frecuentes: mareo.

Poco frecuentes: temblor, somnolencia.

Trastornos oculares

Frecuentes: lagrimeo aumentado.

Poco frecuentes: visión borrosa, irritación ocular, fotofobia, hinchazón ocular, dolor ocular o astenopía.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia, cambios en el electrocardiograma.

Poco frecuentes: palpitación.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: fluctuación de la presión arterial, rubefacción.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: dolor torácico.

Poco frecuentes: congestión nasal, molestia nasal, rinorrea, estornudos, dolor orofaríngeo, expectoración aumentada, trastorno de senos, disnea, disfonía, tos, bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: dolor abdominal, náuseas y/o vómitos.

Frecuentes: diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes: flatulencia, hemorroides, úlcera, boca seca.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: trastorno hepático, bilirrubina elevada en sangre, hepatitis (durante el tratamiento puede producirse un aumento de las transaminasas hepáticas. Tras la interrupción de REVIA las transaminasas disminuyen a los valores basales después de varias semanas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: erupción.

Poco frecuentes: seborrea, prurito, acné, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: artralgia y mialgia.

Poco frecuentes: dolor inguinal.

Muy raras: rabdomiólisis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: eyaculación retardada, disfunción eréctil.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: polaquiuria, disuria.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: molestias en el oído, dolor de oídos, tinnitus, vértigo.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: herpes oral, tiña del pie.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: apetito disminuido.

Trastornos generales

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: sed, energía aumentada, escalofrío, hiperhidrosis.

Poco frecuentes: apetito aumentado, pérdida de peso, ganancia de peso, pirexia, dolor, frialdad periférica, sensación de calor.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica con sobredosis de naltrexona en humanos es limitada. No hubo síntomas de intoxicación en voluntarios que recibieron dosis de 800 mg/día durante 7 días. Sin embargo, en caso de sobredosis, los pacientes deberán ser monitorizados y recibirán tratamiento sintomático en medio hospitalario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en dependencia alcohólica, código ATC: N07BB04.

La naltrexona es un antagonista opiáceo específico. Actúa por competición específica con los receptores localizados principalmente en el sistema nervioso central y periférico. La naltrexona se une competitivamente a estos receptores, antagonizando las acciones de los opiáceos de administración exógena.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la naltrexona en el alcoholismo no está completamente esclarecido, aunque existen sólidos argumentos a favor de la intervención del sistema opiáceo endógeno. Se ha planteado la hipótesis de que la ingesta de alcohol en humanos presenta un refuerzo positivo, porque el alcohol estimula la actividad opiácea endógena.

Un total de 532 pacientes (267 en tratamiento con naltrexona y 265 con placebo) fueron incluidos en 4 estudios controlados. En estos estudios participaron 104, 82, 175 y 171 pacientes con dependencia alcohólica, respectivamente. Todos estos estudios compararon 50 mg de naltrexona frente a placebo durante un periodo de 12 semanas y combinaron la medicación del estudio con un amplio rango de medidas psicoterapéuticas. Uno de estos estudios controlados no demostró superioridad de la naltrexona frente a placebo, si bien en un análisis global de los cuatro estudios se detectó una diferencia significativa ($p=0,010$) a favor de la naltrexona frente al placebo, en el tiempo hasta el primer episodio de recaída con consumo elevado. Este efecto fue inicialmente observado en la 2ª semana y mantenido durante el resto del estudio. Aproximadamente un 43% de los pacientes tratados con naltrexona y el 33% de los tratados con placebo no tuvieron ningún episodio de recaída con consumo elevado durante el transcurso de las 12 semanas. Se apreció igualmente una diferencia significativa ($p=0,015$) favorable a la naltrexona en el tiempo hasta la primera bebida en los pacientes tratados con naltrexona. De los pacientes tratados con naltrexona, el 34% no consumió alcohol durante el periodo de las 12 semanas en comparación a un 23% de los pacientes tratados con placebo.

La naltrexona no es ningún tratamiento aversivo y no da lugar a una reacción tipo disulfiram cuando se ingiere alcohol.

La naltrexona está prácticamente desprovista de otras acciones intrínsecas distintas de sus propiedades bloqueadoras opiáceas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La naltrexona se absorbe rápidamente y casi por completo tras su administración por vía oral.

Está sometida a un efecto de primer paso hepático y la concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente al cabo de 1 hora.

Distribución

Posee un amplio volumen aparente de distribución, y el 21% de la dosis absorbida se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La naltrexona es hidrolizada en el hígado básicamente a 6-beta-naltrexol y, en menor cuantía, a 2-hidroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol. La naltrexona y el 6-beta-naltrexol contribuyen a la actividad farmacológica. La naltrexona se excreta principalmente por orina de forma conjugada.

La vida media plasmática es de aproximadamente 4 horas para la naltrexona y de 13 horas para el 6-beta-naltrexol.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica de la naltrexona se efectuaron en roedores y no roedores. No se comunicaron observaciones inusuales.

Se han efectuado estudios de carcinogénesis en ratas y ratones. Los resultados de los mismos demuestran que la naltrexona no es carcinogénica en las condiciones estudiadas.

Un amplio estudio *in vitro* e *in vivo* no produjo ningún potencial mutagénico relevante.

La naltrexona (100 mg/kg, aproximadamente 140 veces la dosis terapéutica humana) originó un aumento de falsos embarazos en ratas y un descenso de la fertilidad. Se desconoce la importancia de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

La naltrexona ha demostrado tener un efecto embriotóxico en la rata y en el conejo cuando se administra a dosis aproximadamente 140 veces la dosis terapéutica humana. Este efecto se demostró en ratas dosificadas con 100 mg/kg de naltrexona antes y durante la gestación, así como en conejos tratados con 60 mg/kg de naltrexona durante el periodo de organogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol
Polisorbato 80
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Aclar/PVC-Aluminio conteniendo 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb, S.A.

C/ Quintanavides, 15

28050 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.797

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

Enero 1998 / Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2012