

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tranalex 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de hidroclicloruro de naltrexona.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 192,85 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, biconvexos, ovalados, con una ranura en una cara y lisos en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado como tratamiento complementario para mantener la abstinencia en el marco de un programa de tratamiento exhaustivo (incluida la orientación psicológica) de pacientes desintoxicados que han sido dependientes de opiáceos (ver secciones 4.2 y 4.4) o dependientes del alcohol.

4.2. Posología y forma de administración

Uso en adultos

El tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona deberá ser iniciado y supervisado por médicos adecuadamente cualificados.

Tratamiento de la dependencia a opiáceos

La dosis inicial de hidroclicloruro de naltrexona debe ser de 25 mg (medio comprimido) para los pacientes dependientes de opiáceos, seguida de la dosis habitual de un comprimido al día (50 mg de hidroclicloruro de naltrexona).

El olvido de una dosis se puede compensar proporcionando 1 comprimido al día cada día hasta la siguiente administración habitual de la dosis.

La administración de hidroclicloruro de naltrexona a personas dependientes de opiáceos puede provocar síntomas de abstinencia potencialmente mortales. Los pacientes de quienes se sospeche el consumo o adicción a opiáceos deben someterse a una prueba de provocación con naloxona (ver sección 4.4), a menos que pueda demostrarse que el paciente no ha tomado opiáceos durante un periodo de 7 a 10 días (análisis de orina) antes del inicio del tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona.

Puesto que el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona es complementario y el proceso completo de recuperación en pacientes dependientes de opiáceos varía individualmente, no puede establecerse una duración estándar del tratamiento; debe considerarse un periodo inicial de tres meses. No obstante, puede ser necesaria una administración prolongada.

Tratamiento del alcoholismo

La dosis recomendada para mantener la abstinencia en la dependencia al alcohol es de 50 mg al día (1 comprimido). No se recomienda una dosis superior a 150 mg en un solo día, dado que puede conducir a una elevada incidencia de efectos secundarios.

Puesto que el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona es complementario y el proceso completo de recuperación en pacientes dependientes del alcohol varía individualmente, no puede establecerse una duración estándar del tratamiento; debe considerarse un periodo inicial de tres meses. No obstante, puede ser necesaria una administración prolongada.

La pauta posológica puede modificarse para mejorar el cumplimiento y mediante una posología de tres veces por semana de la manera siguiente: administración de 2 comprimidos (= 100 mg de hidroclicloruro de naltrexona) el lunes y el miércoles y tres comprimidos (= 150 mg de hidroclicloruro de naltrexona) el viernes.

Población pediátrica

Hidroclicloruro de naltrexona no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos clínicos en este grupo de edad. No se ha establecido su uso seguro en niños.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de hidroclicloruro de naltrexona para esta indicación 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 renal grave
- _ Insuficiencia hepática grave
- _ Hepatitis aguda
- _ Pacientes adictos a opiáceos con consumo actual de opiáceos, ya que puede sobrevenir un síndrome de abstinencia agudo
- _ Pacientes con resultado positivo en un análisis de detección de opiáceos o que no hayan superado la prueba de provocación con naloxona
- _ En uso concomitante con algún medicamento que contenga opioides
- _ En combinación con metadona (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

De acuerdo con las guías nacionales, el tratamiento deberá ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes adictos a opiáceos y al alcohol.

El consumo de altas dosis de opiáceos junto con el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona puede provocar una intoxicación por opiáceos potencialmente mortal debida a insuficiencia respiratoria y circulatoria.

Si se utiliza hidroclicloruro de naltrexona en pacientes dependientes de opiáceos, puede aparecer rápidamente un síndrome de abstinencia: los primeros síntomas pueden manifestarse en los 5 primeros minutos y los últimos síntomas al cabo de 48 horas. El tratamiento de los síntomas de abstinencia es sintomático.

No es infrecuente que las personas que abusan del alcohol muestren signos de alteración de la función hepática. Se ha notificado la alteración de los parámetros de las pruebas de función hepática en pacientes obesos y pacientes de edad avanzada que tomaban hidroclicloruro de naltrexona a dosis más altas de las recomendadas (hasta 300 mg /día). Deberán realizarse controles de la función hepática

antes y durante el tratamiento. Se prestará especial atención a aquellos pacientes con niveles séricos de enzimas hepáticas que superen tres veces el valor normal y a los pacientes con insuficiencia renal.

Se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática de pacientes obesos y de edad avanzada que toman naltrexona y no tienen historial de abuso de drogas. Las pruebas de función hepática deben llevarse a cabo tanto antes como durante el tratamiento.

Se advertirá a los pacientes que no deben consumir opiáceos (p. ej., opiáceos en medicamentos antitúxicos, opiáceos en medicamentos para el tratamiento del resfriado común, opiáceos en fármacos antidiarreicos, etc.) durante el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona (ver sección 4.3).

El tratamiento con naltrexona debe empezar sólo cuando el opioide se haya abandonado durante el un periodo suficientemente largo (sobre unos 5 ó 7 días para heroína y al menos 10 días para metadona). Si el paciente requiere un tratamiento con opiáceos, p. ej., analgesia o anestesia con opiáceos en situaciones de emergencia, la dosis necesaria puede ser mayor de lo normal. En estos casos, los efectos circulatorios y la depresión respiratoria serán más profundos y duraderos. Los síntomas relacionados con la liberación de histamina (eritema generalizado, diaforesis, prurito u otras manifestaciones cutáneas o mucocutáneas) también pueden manifestarse con mayor facilidad. En estas situaciones, el paciente requiere atención y cuidados específicos.

Durante el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona, los trastornos que cursen con dolor sólo se tratarán con analgésicos no opiáceos.

Debe advertirse a los pacientes de que la administración de altas dosis de opiáceos para anular el bloqueo, puede provocar una sobredosis aguda de opiáceos tras la suspensión de hidroclicloruro de naltrexona, con un posible desenlace mortal.

Los pacientes podrían ser más sensibles a los medicamentos que contienen opiáceos tras el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona.

Los pacientes de quienes se sospeche el consumo o adicción a opiáceos deben someterse a una prueba de provocación con naloxona, a menos que pueda demostrarse que el paciente no ha tomado opiáceos durante un periodo de 7 a 10 días (análisis de orina) antes del inicio del tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona.

El síndrome de abstinencia desencadenado por naloxona será de menor duración que el desencadenado por naltrexona.

El procedimiento recomendado es el siguiente:

Provocación intravenosa

- Inyección intravenosa de 0,2 mg de naloxona.
- Si después de 30 segundos no se produce ninguna reacción adversa, puede administrarse otra inyección i.v. de 0,6 mg de naloxona.
- Se observará al paciente continuamente durante 30 minutos para detectar cualquier indicio de síntomas de abstinencia.

Si aparece cualquier síntoma de abstinencia, no debe administrarse el tratamiento con hidroclicloruro de naltrexona. Si el resultado de la prueba es negativo, puede iniciarse el tratamiento. Si existen dudas acerca del consumo de opiáceos por parte del paciente, la prueba puede repetirse con una dosis de 1,6 mg. Si no se produce ninguna reacción, pueden administrarse 25 mg de hidroclicloruro de naltrexona al paciente.

No debe realizarse una prueba de provocación con hidroclicloruro de naloxona en pacientes con síntomas de abstinencia clínicamente evidentes, ni en caso de resultado positivo en el análisis de opiáceos en orina.

Hidrocloruro de naltrexona se metaboliza ampliamente en el hígado y se elimina principalmente en la orina. Por tanto, se procederá con precaución cuando se administre el medicamento a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Deben realizarse pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento.

Se sabe que el riesgo de suicidio crece en personas que abusan de sustancias, ya sufran o no depresión concomitante. El tratamiento con comprimidos de naltrexona no elimina este riesgo.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe evitar la administración concomitante de naltrexona con tratamientos que contengan opioides.

Actualmente, los datos experimentales y la experiencia clínica sobre el efecto de hidrocloruro de naltrexona en la farmacocinética de otras sustancias son limitados. El tratamiento concomitante con hidrocloruro de naltrexona y otros medicamentos deberá realizarse con precaución y será objeto de un estrecho seguimiento.

No se han realizado estudios de interacciones.

Estudios *in vitro* han demostrado que ni naltrexona ni su principal metabolito, 6-β-naltrexol, se metabolizan a través de las enzimas humanas CYP450. Por tanto, es improbable que la farmacocinética de naltrexona se vea afectada por los fármacos inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Asociación no recomendada: derivados opioides (analgésicos, antitusivos, terapias de sustitución), antihipertensivos centrales (alfa-metildopa).

Se debe evitar la administración concomitante de naltrexona con tratamientos que contengan opioides.

Tratamiento de sustitución con metadona. Hay riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Asociación a tener en consideración: barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos a parte de las benzodiacepinas (p. ej. meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, neurolépticos (droperidol).

Los datos de un estudio de seguridad y tolerabilidad de la administración concomitante de naltrexona y acamprosato en pacientes dependientes del alcohol que no buscaban tratamiento, demostraron que la administración de naltrexona aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de acamprosato. No se ha investigado la interacción con otros psicofármacos (p. ej., disulfiram, amitriptilina, doxepina, litio, clozapina, benzodiacepinas).

Hasta ahora no se ha descrito ninguna interacción entre la cocaína e hidrocloruro de naltrexona.

No se conocen interacciones entre naltrexona y el alcohol.

Para las interacciones con fármacos que contienen opiáceos, ver sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de hidrocloruro de naltrexona durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los datos disponibles son insuficientes para establecer su relevancia clínica. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Hidrocloruro de naltrexona sólo se administrará a mujeres embarazadas cuando, a juicio del médico responsable, los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

El uso de naltrexona en pacientes alcohólicas embarazadas que reciben tratamiento a lo largo plazo con opioides o tratamiento de sustitución con opioides, o en pacientes embarazadas que son opioides dependientes, tiene riesgo de síndrome de abstinencia agudo que podría tener consecuencias graves para la madre y para el feto (ver sección 4.4). La administración de naltrexona se ha de suspender si se describen analgésicos opioides (ver sección 4.5).

Lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de hidrocloruro de naltrexona durante la lactancia. Se desconoce si naltrexona o 6-beta-naltrexol se excretan en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La naltrexona puede afectar a las habilidades físicas y/o mentales necesarias para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir un coche o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Herpes oral
	Tinea pedis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Limfadenopatía
Raras	Púrpura trombocitopénica idiopática
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Nerviosismo
	Ansiedad
	Insomnio
Frecuentes	Trastornos afectivos
	Abatimiento
	Irritabilidad
	Cambios del estado de ánimo
Poco frecuentes	Alucinaciones
	Estado de confusión
	Depresión
	Paranoia
	Desorientación

	Pesadillas
	Agitación
	Trastorno del libido
	Sueños anormales
Raras	Ideas de suicidio
	Intentos de suicidio
Muy raras	Euforia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
	Trastornos del sueño
	Inquietud
Frecuentes	Mareos
	Escalofríos
	Vértigo
Poco frecuentes	Temblores
	Somnolencia
Raras	Trastornos del habla
Trastornos oculares	
Frecuentes	Aumento del lagrimeo
Poco frecuentes	Visión borrosa
	Irritación ocular
	Fotofobia
	Hinchazón ocular
	Dolor ocular
	Astenopia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Molestia en el oído
	Dolor de oído
	Tinnitus
	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Taquicardia
	Palpitaciones
	Cambios en el electrocardiograma
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Fluctación de la presión arterial
	Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Dolor torácico
Poco frecuentes	Congestión nasal
	Molestias nasales
	Rinorrea
	Estornudos
	Dolor orofaríngeo
	Aumento del esputo
	Trastorno sinusal

	Disnea
	Disfonía
	Tos
	Bostezos
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Muy frecuentes	Dolor abdominal
	Calambres abdominales
	<u>Náuseas o</u> tendencia a vomitar
	Vomitos
<u>Frecuentes</u>	Diarrea
	Estreñimiento
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Flatulencia</u>
	<u>Hemorroides</u>
	<u>Úlcera</u>
	<u>Sequedad oral</u>
Trastornos hepato biliares	
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Trastorno hepático</u>
	<u>Aumento de la bilirrubinemia</u>
	<u>Hepatitis</u>
	<u>Durante el tratamiento puede ocurrir un aumento de las transaminasas. Tras varias semanas después de dejar el tratamiento las transaminasas vuelven a niveles basales.</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<u>Frecuentes</u>	Erupción cutánea
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Seborrea</u>
	<u>Prurito</u>
	<u>Acné</u>
	<u>Alopecia</u>
<u>Muy raras</u>	<u>Exantema</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	<u>Artralgia</u>
	Mialgia
<u>Poco frecuentes</u>	Dolor en la ingle
<u>Muy raras</u>	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
<u>Frecuentes</u>	<u>Retención urinaria</u>
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Polaquiuria</u>
	<u>Disuria</u>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<u>Frecuentes</u>	Retraso de la eyaculación
	Disfunción eréctil
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
Muy frecuentes	Debilidad

	<u>Asthenia</u>
<u>Frecuentes</u>	Pérdida de apetito
	Sed
	Aumento de la energía
	Sensación de frío
	Hiperhidrosis
<u>Poco frecuentes</u>	Aumento del apetito
	Pérdida de peso
	Aumento de peso
	Pirexia
	Dolor
	Frío periférico
	Sentirse caliente

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

Síntomas

- La experiencia clínica con sobredosis de naltrexona es limitada.
- No se observaron indicios de toxicidad en voluntarios que recibieron 800 mg/día durante 7 días.

Tratamiento

- En caso de sobredosis, se controlará a los pacientes y se administrará tratamiento sintomático bajo estrecha supervisión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, fármacos usados en desórdenes adictivos, código ATC: N07BB04

Naltrexona es un antagonista opiáceo específico con actividad agonista mínima. Actúa por competición estereoespecífica con receptores que están localizados principalmente en el sistema nervioso central y periférico. Naltrexona se une competitivamente a estos receptores y bloquea el acceso de opiáceos de administración exógena.

El tratamiento con naltrexona no provoca dependencia física o mental. No se ha observado tolerancia al efecto antagonista opiáceo.

Tranalex reduce el riesgo de recaída y mantiene la abstinencia de los opiáceos.

Tranalex no es un tratamiento aversivo y no causa reacción alguna tras el consumo de opiáceos. Por tanto, no provoca una reacción de tipo disulfiram.

El mecanismo de acción de hidrocloreuro de naltrexona en el alcoholismo no se ha dilucidado por completo; no obstante, se sospecha que una interacción con el sistema opioide endógeno podría desempeñar una función importante. Se ha planteado la hipótesis de que el consumo de alcohol en seres humanos se refuerza a través de una estimulación del sistema opioide endógeno inducida por el

alcohol.

Tranalex no es un tratamiento aversivo y no provoca una reacción negativa de tipo disulfiram cuando se consume alcohol.

El efecto principal del tratamiento con hidrocloreto de naltrexona en pacientes con dependencia al alcohol parece ser una reducción del riesgo de una recaída completa con ingesta compulsiva de alcohol tras haber consumido una cantidad limitada de alcohol.

Esto ofrece al paciente una “segunda oportunidad” para escapar de los mecanismos de refuerzo mutuo de una recaída completa con una pérdida total de control. Tranalex también parece tener efecto sobre el deseo patológico (*craving*) primario, ya que evita el refuerzo provocado por un consumo aislado de cantidades limitadas de alcohol.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Hidrocloreto de naltrexona se absorbe rápida y casi completamente en el tracto digestivo tras la administración oral.

Biotransformación

Experimenta un efecto hepático de primer paso y la concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente al cabo de una hora.

Hidrocloreto de naltrexona se hidroxila en el hígado básicamente para formar el principal metabolito activo 6-beta-naltrexol y, en menor medida, 2-hidroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol.

La semivida plasmática de hidrocloreto de naltrexona es de aproximadamente 4 horas, la concentración sanguínea media es de 8,55 mg/ml y la unión a proteínas plasmáticas es del 21%. La semivida plasmática de 6-beta-naltrexol es de 13 horas.

Eliminación

El fármaco se elimina principalmente por vía renal. Alrededor del 60% de la dosis administrada por vía oral se elimina en 48 horas en forma de glucurónidos de 6-beta-naltrexol y naltrexona.

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 farmacología, seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No obstante, hay indicios de hepatotoxicidad al incrementar la dosis, ya que se han observado elevaciones reversibles de las enzimas hepáticas en seres humanos con dosis terapéuticas y superiores (ver secciones 4.4 y 4.8).

Naltrexona (100 mg/kg, aproximadamente 140 veces la dosis terapéutica en humanos) provocó un aumento significativo de la pseudogestación en ratas. También se constató un descenso en el índice de gestación de ratas hembra apareadas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para la fertilidad en seres humanos.

Se ha demostrado que naltrexona tiene un efecto embriocida en ratas y conejos cuando se administra a dosis aproximadamente 140 veces superiores a la dosis terapéutica en humanos. Este efecto se observó en ratas tratadas con 100 mg/kg de naltrexona antes y durante la gestación, y en conejos tratados con 60 mg/kg de naltrexona durante el periodo de organogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Película de recubrimiento:
Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Polisorbato 80 (E433)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tranalex 50 mg se acondiciona en blísters blancos opacos de PVC/PE/Aclar-Aluminio y blísters Aluminio-Aluminio que contienen 7, 14, 28, 30, 50 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edificio Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73938

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2013