

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fomed 0,4 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de solución inyectable o para perfusión contiene 3,38 mg de sodio (0,15 mmol).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o perfusión.

Solución transparente e incolora o casi incolora.

pH: 3,0 – 4,0

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

Reversión total o parcial de la depresión del SNC y especialmente 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 naloxona hidroclicloruro (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 se puede administrar también como perfusión intravenosa.

Perfusión:

La duración del efecto de algunos opiáceos es más prolongada que la del bolo intravenoso de hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 naloxona hidroclicloruro 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 hidroclicloruro por vía IV. Si inmediatamente después de la administración por vía IV no se obtiene la mejoría deseada de la depresión respiratoria, las inyecciones pueden repetirse a intervalos de 2 a 3 minutos.

Naloxona hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro también puede administrarse IM, (dosis inicial de 0,01 mg/kg).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiovascular preexistente o en aquellos que reciben medicamentos potencialmente cardiotóxicos, naloxona hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de naloxona.

Forma de administración

Este medicamento puede inyectarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) o puede administrarse en perfusión intravenosa.

La administración IM de hidroclicloruro de naloxona 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 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 hidrocloreto 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.

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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver secciones 6.2 y 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hidrocloreto de naloxona 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 cardíacas, edema pulmonar y parada cardíaca. Esto también se aplica a los recién nacidos de tales pacientes.

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

El hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de naloxona a los pacientes con enfermedades cardiovasculares o a los pacientes que toman fármacos relativamente cardiopélicos que causen taquicardia ventricular, fibrilación y parada cardíaca (ej. cocaína, metanfetamina, antidepresivos cíclicos, bloqueantes canales de calcio, betabloqueantes, digoxina). Ver sección 4.8.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) por 1 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto del hidrocloreuro de naloxona se debe a la interacción entre los opiáceos y los agonistas opiáceos. Si administra el hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de naloxona no hay ninguna interacción con barbitúricos ni con tranquilizantes.

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 hidrocloreuro de naloxona.

Cuando se administra hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de naloxona puede causar síntomas de abstinencia en los recién nacidos (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si el hidrocloreuro de naloxona pasa a la leche materna y no se ha determinado si los niños que reciben lactancia materna son afectados por el hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

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

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

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 hidroclicloruro 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 cardíacos

Frecuentes: Taquicardia;
Poco frecuentes: Arritmia, bradicardia;
Muy raras: Fibrilación, parada cardíaca.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipertensión.

Con el empleo postoperatorio del hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 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 hidrocloreuro 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

El hidrocloreuro de naloxona, un derivado semisintético de la morfina (N-alil-nor-oximorfona), es un antagonista específico de los opiáceos 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de naloxona no ha demostrado producir tolerancia ni causar dependencia física ni mental.

En caso de dependencia a los opiáceos, la administración de hidrocloreuro de naloxona aumenta los síntomas de dependencia física. Si se administra por vía intravenosa, el efecto farmacológico del hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de naloxona se administra por vía parenteral.

Distribución

Después de la administración por vía parenteral, el hidrocloreto 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 hidrocloreto de naloxona atraviesa fácilmente la placenta; sin embargo, se desconoce si se distribuye en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

El hidrocloreto 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.

El hidrocloreto de naloxona fue positivo en el test de Ames de mutagénesis y en pruebas de aberraciones 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 hidrocloreto 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

Cloruro de sodio
Edetato disódico
Ácido clorhídrico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Se recomienda no mezclar las preparaciones de hidrocloreto 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

36 meses.

Período de validez después de la primera apertura del envase

Después de la primera apertura del envase el medicamento deberá usarse de inmediato.

Período de validez después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad físico-química del producto diluido en uso durante 30 horas por debajo de 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, las diluciones deberán emplearse inmediatamente. Si no se emplean inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del empleo son responsabilidad del usuario y, normalmente, no serán más prolongadas de 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio transparente en bandejas de PVC moldeadas, selladas con una lámina de PE y envasadas en una caja de cartón.

Envases de 5 o 10 ampollas de 1 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la perfusión IV, hidrocloreuro de naloxona se diluye con cloruro de sodio 0,9% o con glucosa 5%. 5 ampollas de hidrocloreuro de naloxona (2 mg) en 500 ml equivalen a 4 µg/ml.

Este medicamento es para un solo uso.

Por favor inspeccionar visualmente el medicamento antes de su uso (también después de la dilución).

Utilizar sólo soluciones claras e incoloras prácticamente libre de partículas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017