

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naloxona Accord 0,4 mg/ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 0,4 mg de hidrocloreuro de naloxona (como dihidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.

Solución transparente e incolora, prácticamente exenta de partículas, pH de 3,1 a 4,5 y osmolalidad de 250 a 350 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.

Naloxona está indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes de más de 4 kg de peso.

4.2 Posología y forma de administración

General

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

Naloxona solo debe ser administrado por un profesional sanitario.

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 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de naloxona (aproximadamente de 1,5 a 3 microgramos/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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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.

La jeringa precargada de naloxona no debe utilizarse en lactantes que pesen menos de 4 kg.

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 hidrocloreuro 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 Accord 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 Accord también puede administrarse por vía intramuscular, (dosis inicial de 0,01 mg/kg), dividida en varias dosis.

La jeringa precargada de naloxona no debe utilizarse en lactantes que pesen menos de 4 kg.

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 hidrocloreto 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 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 cardiotoxicos, naloxona 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 hidrocloreto de naloxona.

4.3 Contraindicaciones

Naloxona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al hidrocloreto 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 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 Naloxona a los pacientes con enfermedades cardiovasculares o a los pacientes que toman fármacos relativamente cardiotoxicos 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) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto del hidrocloreto de naloxona se debe a la interacción entre los opiáceos y los agonistas opiáceos. Si administra el hidrocloreto 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de naloxona.

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

Lactancia

Se desconoce si el hidroclicloruro de naloxona pasa a la leche materna y no se ha determinado si los niños que reciben lactancia materna son afectados por el hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de naloxona, un derivado semisintético de la morfina (N-alil-nor-oximorфона), 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 hidrocloreto 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 psicómiméticos, 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 hidrocloreto de naloxona, a diferencia de la nalorfina, no exagera la depresión respiratoria causada por otras sustancias, también puede ser útil para el diagnóstico diferencial.

El hidrocloreto de naloxona no ha demostrado producir tolerancia ni causar dependencia física ni mental. En caso de dependencia a los opiáceos, la administración de hidrocloreto de naloxona aumenta los síntomas de dependencia física. Si se administra por vía intravenosa, el efecto farmacológico del hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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.

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 débilmente positivo en el test de Ames de mutagénesis y en pruebas de aberración cromosómica 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
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
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

Jeringa sin abrir
2 años

Periodo de validez después de la primera apertura del envase
Después de la primera apertura del envase el medicamento deberá usarse de inmediato

Periodo de validez después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 36 horas a 2 a 8 °C y a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar la jeringa en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio transparente de 1 ml con tapón de punta, tapón de émbolo (tapón de goma de bromobutilo gris) y vástago de émbolo (polipropileno). En el cuerpo de la jeringa hay graduaciones por 0,1 ml.

La jeringa precargada se suministra con aguja (23 G; 30 mm), envasada en una caja exterior (Twist box).

Tamaño de envase: una jeringa precargada y una aguja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso. Elimine cualquier excedente de solución inmediatamente tras su uso. 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.

Para la perfusión IV, Naloxona Accord se diluye con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%). 5 jeringas precargadas de Naloxona Accord 0,4 mg/ml (2 mg) en 500 ml equivalen a una concentración final de 4 microgramos/ml.

Por favor examine el medicamento visualmente antes de usarlo. Utilizar sólo soluciones claras e incoloras prácticamente libre de partículas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es>