

| | |
|--|--|
| DESCRIPCIÓN | Cada cápsula contiene entre 1 mg a 300 mg de Naltrexona clorhidrato. Excipientes: celulosa, Cápsula de gelatina dura. |
| CERTIFICADO DE CALIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO | La materia prima utilizada en la elaboración de este medicamento cumple con las especificaciones USP. |
| MÉTODO DE ELABORACIÓN | Es una preparación magistral a partir de materia prima activa de calidad USP, forma farmacéutica cápsulas, siguiendo los procedimientos de elaboración y control de Fagron Colombia SAS, y que corresponde a un ambiente de Buenas Prácticas de Elaboración. |
| CONTROLES EN LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO | De acuerdo con el Control de Calidad, para la elaboración de cápsulas, los controles en proceso y finales son los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Verificación de las materias primas• Verificación del peso/ Volumen de las materias primas• Características organolépticas• Uniformidad de peso• Ausencia de partículas extrañas• Peso del frasco• Cierre del frasco• Aspecto del frasco. |
| VIDA ÚTIL | De acuerdo con la USP Cap. 795 Pharmaceutical Compounding- Nonsterile Preparations- a las preparaciones magistrales en formas farmacéuticas sólidas se les asigna fecha límite de uso inferior a la terapia indicada y no superior 6 meses. |
| PRESENTACIÓN | Las cápsulas tienen como envase primario un frasco PEAD blanco con tapa de seguridad en PP, con etiqueta adhesiva. |
| ETIQUETADO | El frasco incluye etiqueta adhesiva que indica la identificación del producto, el nombre, del paciente, el nombre del Químico Farmacéutico responsable de la Dirección Técnica, la fecha límite de uso, el número de la orden de producción y nombre del médico. |
| CONSERVACIÓN | Consérvese en lugar fresco seco, protegido de la luz. En el envase original. Manténgase alejado del alcance de los niños. |

| | |
|---|--|
| <p>INDICACIONES TERAPÉUTICAS</p> | <p>Es indicado en el tratamiento para dependencias comportamentales y a sustancias químicas; también se ha investigado en trastornos adictivos, autismo y como analgésico.</p> <p>La Naltrexona es un antagonista opioide específico con acciones similares a las de la Naloxona; sin embargo, es más potente que la Naloxona y tiene una mayor duración de acción.</p> <p>Se utiliza por vía oral para el tratamiento en el manejo de adicciones; a bajas dosis (4.5 mg/día) como analgésico y la represión de factores inmunitarios críticos.</p> <p>Autismo: Los trastornos autistas se han relacionado con anormalidades en el sistema opioide endógeno y hay alguna evidencia de que la Naltrexona puede ser beneficiosa en niños con autismo, especialmente en aquellos con comportamiento autodestructivo.</p> <p>Alcoholismo: Pacientes que continuaron bebiendo alcohol durante la terapia sugieren que la Naltrexona puede reducir el placer asociado con la bebida, posiblemente al bloquear el efecto de las endorfinas liberadas como resultado de consumo de alcohol.</p> <p>Adicción a los opioides: La Naltrexona es un antagonista opioide oral no adictivo de larga duración. Puede ser eficaz para mantener la abstinencia en los adictos a los opioides después de la desintoxicación, pero es necesario el apoyo sociológico y psicológico para desalentar el uso impulsivo de los opioides, ya que aún con su administración se presentan episodios de ansia.</p> <p>Analgésico: La administración a bajas dosis de Naltrexona se ha estudio para el manejo sintomático de fibromialgias, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn.</p> |
| <p>MECANISMO DE ACCIÓN FARMACOCINÉTICA</p> | <p>Mecanismo de acción: Es antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados en los SNC y periférico. Además, bloquea significativamente la actividad en los receptores opioides μ y Delta, así como (en menor medida) los receptores opioides Kappa. A bajas dosis, bloquea parcialmente los receptores opiáceos, que debido a la actividad de la β-endorfina en los receptores opioides μ (asociada con los procesos analgésicos endógenos), produce una regulación de los receptores y la actividad opioide endógena (efecto de "rebote de opioides" <i>Dr. Ian Zagon</i>).</p> <p>Farmacocinética: La Naltrexona se administra por vía oral. La absorción es rápida y casi completa (aproximadamente 96%). Debido al extenso metabolismo de primer paso en el hígado, sin embargo, sólo 5-40% del fármaco alcanza la circulación sistémica sin cambios. La Naltrexona se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, y su actividad antagonista parece estar relacionada a las concentraciones plasmáticas y tisulares. La unión a proteínas es de aproximadamente 21-28%. La Naltrexona se metaboliza a 6-beta-naltrexol, que también tiene actividad antagonista, pero es menos potente que predecesor. Se han identificado otros dos metabolitos minoritarios, 2-hidroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol y 2-hidroxi-3-metil-naltrexona. Parece que hay poca acumulación de Naltrexona y 6-beta-naltrexol después de la administración crónica. La Naltrexona es un fármaco casi totalmente aclarado (> 98% es metabolizado) pudiendo existir sitios extra-hepáticos del metabolismo. Tanto la Naltrexona como sus metabolitos se conjugan con ácido glucurónico y se excretan principalmente por vía renal (53-79% de la</p> |

| | <p>dosis). Sólo alrededor del 2% de la Naltrexona se excreta en la orina sin cambios dentro de las 24 horas. El 6-beta-naltrexol se aclara mediante secreción tubular renal. Aunque la Naltrexona y sus metabolitos experimentan una circulación enterhepática, la eliminación fecal es una vía de eliminación menor. La semivida de la Naltrexona es de 4 horas y la del 6-beta-naltrexol es de aproximadamente 14 horas.</p> <p>No se han realizado estudios adecuados de Naltrexona en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada, el AUC (área bajo la curva) de Naltrexona aumentó 5 - y 10 veces, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal o hepática.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-----------|------------------|-----------------|-------------|--|---|-------------------------|---|---|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|--|---|----------------------------|-------------------------------------|---|-----------|---|---|-------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------|---|---------------------|-----------------------|---|
| <p>POSOLOGÍA</p> | <p>La dosis dependerá de la indicación:</p> <table border="1" data-bbox="448 688 1479 1241"> <thead> <tr> <th colspan="3">Dosis por patología Tabla de referencia</th> </tr> <tr> <th>Patología</th> <th>Dosis Naltrexona</th> <th>Dosis Bupropion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alcoholismo</td> <td>Titular de 12.5 a 25 mg/12 horas/ 8 semanas. *</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Adicción a los opioides</td> <td>Titular de 12.5 a 25 mg /12 horas/ 6 meses*</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Adicción tabaco</td> <td>25 mg/ cada 12 horas/ 7 semanas</td> <td>150 mg/ 12 horas/ 7 semanas</td> </tr> <tr> <td>Adicción cocaína</td> <td>Titular de 12.5 a 25 mg /12 horas/ 12 semanas*</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Adicción a las anfetaminas</td> <td>Titular de 12.5 a 25 mg / 12 horas*</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ludopatía</td> <td>Titular de 25 a 250 mg/ día (dividida en 2 dosis)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Cleptomanía</td> <td>25 mg/12 horas durante 8 semanas</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Alopecia frontal fibrosante (AFF)</td> <td>3 mg/ cada 24 horas</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad de Crohn</td> <td>4,5 mg/ cada 24 horas</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Observaciones tratamiento manejo opiáceos: <i>El tratamiento puede iniciarse con una dosis de 25 mg/día. Si no se presentan signos de abstinencia de opioides, las dosis posteriores se pueden aumentar a 50 mg/ día. Debido a que el tiempo de vida media es de 14 horas, las dosis anteriormente indicadas deben dividirse a 2 tomas al día (cada 12 horas).</i></p> <p>La Naltrexona HCl 50 mg/día oral, puede ser administrado concomitantemente con Naltrexona base IM (intramuscular) de liberación modificada en una dosis de 380 mg una vez cada 4 semanas.</p> | Dosis por patología Tabla de referencia | | | Patología | Dosis Naltrexona | Dosis Bupropion | Alcoholismo | Titular de 12.5 a 25 mg/12 horas/ 8 semanas. * | - | Adicción a los opioides | Titular de 12.5 a 25 mg /12 horas/ 6 meses* | - | Adicción tabaco | 25 mg/ cada 12 horas/ 7 semanas | 150 mg/ 12 horas/ 7 semanas | Adicción cocaína | Titular de 12.5 a 25 mg /12 horas/ 12 semanas* | - | Adicción a las anfetaminas | Titular de 12.5 a 25 mg / 12 horas* | - | Ludopatía | Titular de 25 a 250 mg/ día (dividida en 2 dosis) | - | Cleptomanía | 25 mg/12 horas durante 8 semanas | - | Alopecia frontal fibrosante (AFF) | 3 mg/ cada 24 horas | - | Enfermedad de Crohn | 4,5 mg/ cada 24 horas | - |
| Dosis por patología Tabla de referencia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patología | Dosis Naltrexona | Dosis Bupropion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alcoholismo | Titular de 12.5 a 25 mg/12 horas/ 8 semanas. * | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adicción a los opioides | Titular de 12.5 a 25 mg /12 horas/ 6 meses* | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adicción tabaco | 25 mg/ cada 12 horas/ 7 semanas | 150 mg/ 12 horas/ 7 semanas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adicción cocaína | Titular de 12.5 a 25 mg /12 horas/ 12 semanas* | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adicción a las anfetaminas | Titular de 12.5 a 25 mg / 12 horas* | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ludopatía | Titular de 25 a 250 mg/ día (dividida en 2 dosis) | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cleptomanía | 25 mg/12 horas durante 8 semanas | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alopecia frontal fibrosante (AFF) | 3 mg/ cada 24 horas | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enfermedad de Crohn | 4,5 mg/ cada 24 horas | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ADVERTENCIAS</p> | <p>Se debe evitar la administración de Naltrexona en pacientes que reciben opioides terapéuticamente, o en administración incorrecta; ya que un síndrome de abstinencia agudo puede precipitarse. Se pueden desarrollar síntomas de abstinencia dentro de 5 minutos y duran hasta 48 horas.</p> <p>La Naltrexona debe suspenderse al menos 48 horas antes de la cirugía electiva con analgesia opiode.</p> <p>Cuando se requiere analgesia, se necesitarán dosis mayores de los opioides de lo habitual y</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | <p>existe un mayor riesgo de depresión respiratoria y otros efectos adversos.</p> <p><u>Embarazo:</u> No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Naltrexona HCl durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Los datos disponibles son insuficientes para establecer su relevancia clínica. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Naltrexona HCl 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 largo plazo con opioides o tratamiento de sustitución con opioides, o en pacientes embarazadas que son opioide dependientes, tiene riesgo de síndrome de abstinencia agudo que podría tener consecuencias graves para la madre y para el feto. La administración de Naltrexona se ha de suspender si se describen analgésicos opioides.</p> <p><u>Lactancia:</u> No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Naltrexona HCl 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.</p> |
| <p>PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO</p> | <p>De acuerdo con las guías nacionales, el tratamiento deberá ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes adictos.</p> <p>La Naltrexona se usa como hidrocloreuro como ayuda para mantener la abstinencia después de la abstinencia de opioides en pacientes desintoxicados, anteriormente dependientes de opioides.</p> <p>Se debe aconsejar y advertir cuidadosamente a los pacientes, que los intentos de superar el bloqueo de los opioides con grandes dosis de opioides podrían provocar una intoxicación mortal por opioides.</p> <p>Se ha notificado la alteración de los parámetros de las pruebas de función hepática en pacientes obesos y pacientes de edad avanzada que tomaban hidrocloreuro de Naltrexona a dosis más altas de las recomendadas (hasta 300 mg /día). Deberán realizarse controles de la función hepática 3 de 10 días antes y durante el tratamiento.</p> <p>La Naltrexona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y está contraindicada en pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática. Se recomienda la monitorización regular de la función hepática. La Naltrexona debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. <i>(Ver en mecanismo de acción/farmacocinética).</i></p> <p>Aunque la Naltrexona no parece ser hepatotóxica a la dosis oral de 50 mg, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática.</p> <p>Se recomienda un control cuidadoso si se administra con Disulfiram, ya que la hepatotoxicidad podría aumentar potencialmente.</p> <p>El tratamiento con Naltrexona no debe iniciarse hasta que el paciente haya sido desintoxicado y abstenido de opioides durante al menos 7 a 10 días debido al riesgo de abstinencia aguda; la abstinencia debe verificarse mediante el análisis de la orina del paciente y prueba de provocación con Naloxona (el síndrome de abstinencia desencadenado por Naloxona será de menor duración que el desencadenado por Naltrexona).</p> |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <p>Una vez que se ha obtenido una prueba de desafío de Naloxona negativa, se administra clorhidrato de Naltrexona por vía oral para mantener la abstinencia.</p> <p><u>Prueba de provocación con Naloxona para poder administrar Naltrexona:</u></p> <p>No debe realizarse una prueba de provocación con hidrocloreuro de Naloxona en pacientes con síntomas de abstinencia clínicamente evidentes, ni en caso de resultado positivo en el análisis de opiáceos en orina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se administran 200 microgramos de clorhidrato de Naloxona por vía intravenosa y se observa al paciente durante 30 segundos para detectar síntomas de abstinencia; • Si no ocurre ninguno, se administra una dosis adicional de 600 microgramos y se observa al paciente durante 30 minutos. • Se puede considerar un reexamen confirmatorio con 1.6 mg de clorhidrato de Naloxona por vía intravenosa si los resultados son ambiguos. <p>Si aparece cualquier síntoma de abstinencia, no debe administrarse el tratamiento con hidrocloreuro 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 Naltrexona HCl al paciente.</p> |
| <p>SOBREDOSIS</p> | <p>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. En caso de sobredosis, se controlará a los pacientes y se administrará tratamiento sintomático bajo estrecha supervisión.</p> |
| <p>CONTRAINDICACIONES</p> | <ul style="list-style-type: none"> • El consumo de altas dosis de opiáceos junto con el tratamiento con hidrocloreuro de Naltrexona puede provocar una intoxicación por opiáceos potencialmente mortal debida a insuficiencia respiratoria y circulatoria • Hipersensibilidad al principio activo. • 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. |
| <p>EFFECTOS SECUNDARIOS</p> | <p>La Naltrexona puede causar dificultad para dormir, pérdida de energía, ansiedad, disforia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, reducción del apetito, dolor en las articulaciones y los músculos, y dolor de cabeza. También se han informado mareos, estreñimiento, diarrea, erupciones cutáneas y reducción de la potencia y dificultades de la eyaculación. Algunos efectos adversos pueden estar asociados con la abstinencia de opioides. La púrpura trombocitopénica ha ocurrido raramente. Las dosis altas pueden causar daño hepatocelular. Se han informado reacciones en el sitio de inyección, incluidos abscesos y necrosis tisular,</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>con el uso de la preparación intramuscular.</p> <p><u>Efectos sobre el hígado.</u> Se informó un aumento de los valores de las enzimas hepáticas en 6 de 40 pacientes obesos que recibieron Naltrexona 50 o 100 mg al día durante 8 semanas. Cinco de los 6 pacientes tenían una función hepática mínimamente anormal antes de la administración de Naltrexona y las pruebas de función hepática volvieron a los valores basales o mejores al interrumpir el tratamiento. Naltrexona Se observaron niveles elevados de transaminasas en 5 de 26 pacientes obesos después de 3 semanas de tratamiento con Naltrexona 300 mg diarios; la actividad de las transaminasas volvió a la normalidad cuando se detuvo el tratamiento.</p> <p><u>Efectos sobre los músculos:</u> Se ha informado de rabdomiólisis asintomática en un paciente que recibe Naltrexona; la condición se resolvió cuando se retiró la Naltrexona.</p> |
| <p>INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS</p> | <p><u>Asociación no recomendada:</u> analgésicos <i>agonistas opiáceos, opiáceos agonistas-antagonistas y opiáceos en el tratamiento de sustitución.</i></p> <p><u>Asociación que debe tenerse en cuenta:</u> <i>barbitúricos y benzodiacepinas.</i></p> <p>Se ha comunicado somnolencia y letargia después de la administración de Naltrexona y <i>Tioridazina.</i></p> <p>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.</p> <p><u>Asociación no recomendada:</u> 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 <i>Metadona</i>, hay riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.</p> <p><u>Asociación a tener en consideración:</u> barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos aparte de las benzodiacepinas (p. ej. Meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (Amitriptilina, Doxepina, Mianserina, Trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, neurolépticos (Droperidol).</p> <p>Hasta ahora no se ha descrito ninguna interacción entre la Cocaína e hidrocloreuro de Naltrexona. No se conocen interacciones entre Naltrexona y el alcohol. Para las interacciones con fármacos que contienen opiáceos.</p> <p><u>Recomendaciones:</u> Se recomienda suprimir los siguientes medicamentos al paciente antes de administrar la Naltrexona, de acuerdo con el tiempo de vida media por molécula.</p> <p>En caso tal que el medicamento exacerbe los efectos adversos o disminuya la biodisponibilidad, en administración concomitante con la Naltrexona; quedará bajo criterio médico la administración concomitante de alguno(s) medicamentos en lista con Naltrexona, sin embargo, se recomienda observación médica constante.</p> |

Medicamentos que aumentan la gravedad de los efectos adversos:

Lorazepam: El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina Naltrexona con Lorazepam.

La semi-vida del Lorazepam es de 42, 10.5 y 13 horas en los neonatos, niños mayores y adultos respectivamente.

La semi-vida mucho mayor del Lorazepam en los neonatos se debe a que en estos niños la vía metabólica de glucuronidación no está madura.

Los metabolitos del Lorazepam son excretados en la orina.

Diazepam: El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando la Naltrexona se combina con Diazepam.

El Diazepam se metaboliza ampliamente al metabolito Desmetildiazepam y dos menores metabolitos activos Temazepam (3-hidroxi-diazepam) y Oxazepam (3-hidroxi-N-diazepam), con vidas medias de 30 a 100 horas, 9,5 a 12 horas, y 5 -15 horas, respectivamente.

En dosis terapéuticas, Desmetildiazepam se encuentra en el plasma a concentraciones equivalentes a las de Diazepam. Las concentraciones plasmáticas del Oxazepam y del Temazepam son generalmente indetectables.

La semi-vida del Diazepam es de 30-60 horas. Todos los metabolitos son posteriormente conjugados por glucuronidación y excretados en la orina.

Clonazepam: El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina Naltrexona con Clonazepam.

La semi-vida de eliminación de este fármaco es de unas 22-33 horas en los niños y entre 19 y 50 horas en los adultos.

El Clonazepam se metaboliza extensamente en el hígado, mediante un proceso de reducción del grupo nitro, obteniéndose varios metabolitos inactivos que son eliminados en la orina.

Baclofeno: El riesgo o la gravedad de la miopatía, la rabdomiólisis y la mioglobinuria pueden aumentar cuando se combina Baclofeno con Naltrexona.

La semi-vida de eliminación es de 2.5 a 4 horas. Entre el 75-80% de la dosis se excreta por vía renal, en forma de fármaco sin alterar o de metabolitos y el resto se elimina en las heces.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o (ISRS): Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina y Sertralina: El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina ISRS con Naltrexona.

Fluoxetina, cuyo metabolito activo, Norfluoxetina, tiene una t_{1/2} de siete-quince días aproximadamente. Se precisa un tiempo igual a cuatro o cinco veces la t_{1/2} del metabolito, es decir, varias semanas, para que se alcance el estado de equilibrio o para que se eliminen todos los productos activos del organismo.

Fluvoxamina La vida media muestra una gran variabilidad interindividual, presentando un valor medio de quince a diecinueve horas (ocho-veintiocho horas) después de la administración de una dosis oral única; aumenta, aunque no significativamente, hasta valores medios de veintidós horas (trece-veintitrés horas) tras la administración crónica. En pacientes con cirrosis hepática la t_{1/2} de fluvoxamina se prolonga significativamente, mientras que en pacientes con insuficiencia renal no parece modificarse.

Paroxetina Los valores citados para las t_{1/2} tras la administración en dosis única y múltiples de 20 y 50 mg oscilan entre tres y sesenta y cinco horas (16), observándose un solapamiento entre los valores obtenidos para los distintos grupos de población.

Sertralina presenta valores medios de veinticinco-veintiséis horas, lo que permite su

administración en una dosis única diaria sin que se produzca una acumulación significativa tras su administración crónica.

Citalopram se metaboliza por N-desmetilación sobre todo por las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2C19. Los estudios farmacológicos han demostrado que el Citalopram es entre 8 y 10 veces más potente que sus metabolitos como inhibidor de la recaptación de serotonina.

Aproximadamente el 30% del Citalopram se excreta por vía renal, siendo la semi-vida de eliminación en los individuos normales de unas 35 horas.

Los parámetros farmacocinéticos individuales pueden variar significativamente entre los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal o hepática. En los pacientes mayores de 65 años, el área bajo la curva y la semi-vida de eliminación son un 23% y 30% más elevados que en los pacientes de menor edad. En los pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento del fármaco se reduce en un 37% y la semi-vida se dobla, si bien no hay una correlación entre el estado de la función hepática según la clasificación de Child-Pugh y la reducción en el aclaramiento. En los pacientes con una disfunción renal moderada, el aclaramiento renal del Citalopram se reduce en un 17%. No hay datos en pacientes con disfunción renal grave (ClCr < 20 ml/min). Es poco probable que el Citalopram sea eliminado en la diálisis.

Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado, que son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de Escitalopram al metabolito desmetilado, se lleva a cabo principalmente por la CYP 2C19 del citocromo P450, aunque es posible que las enzimas CYP 3A4 y CYP 2D6 contribuyan a la misma.

La semi-vida media de eliminación tras dosis múltiples es de 30 h y el aclaramiento plasmático oral de 0,6 L/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga. Se supone que Escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Ancianos (> 65 años): el Escitalopram se elimina más lentamente en las personas ancianas que en personas jóvenes. La exposición sistémica (exposición total al medicamento, AUC) es aproximadamente un 50% mayor en personas ancianas comparado con voluntarios sanos jóvenes.

- Insuficiencia hepática: no ha sido estudiado la farmacocinética del Escitalopram en pacientes que presentan insuficiencia hepática. Sin embargo, es probable que se comporte como el racémico, cuya semi-vida es aproximadamente dos veces más larga y la concentración media en estado de equilibrio aproximadamente un 60% más alta en pacientes con una función hepática reducida que en pacientes con función hepática normal.

- Insuficiencia renal: tampoco se ha estudiado la farmacocinética del Escitalopram en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, con aclaramiento de creatinina entre 10-53 mL/min, el Citalopram racémico presenta una semi-vida más larga.

Vilazodona no tiene metabolitos activos y su vida media de eliminación es aproximadamente de 25 horas, lo cual permite el empleo de una dosis diaria.

Debido a que la Vilazodona no se elimina por vía renal, no es necesario modificar la dosis en

pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La insuficiencia hepática leve a moderada no afecta significativamente la concentración de Vilazodona.

Lamotrigina: El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina Lamotrigina con Naltrexona.

Aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por vía renal, ascendiendo al 70-90% los metabolitos. Por esta vía, menos del 10% de la Lamotrigina se elimina como tal. En el adulto la semi-vida plasmática media es de unas 24 horas.

Los pacientes mayores muestran un menor aclaramiento de la Lamotrigina, con mayores concentraciones plasmáticas, mayor AUCs y semi.vida de eliminación más prolongada que los pacientes más jóvenes.

En los niños, el aclaramiento y la semi-vida de eliminación son más cortas que en los adultos, siendo además más afectados por la administración concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes.

Carbamazepina: El metabolismo de la Naltrexona se puede aumentar cuando se combina con Carbamazepina.

La vida media de eliminación de la Carbamazepina inalterada es de 36 horas después de una dosis oral y de 16-24 horas después de dosis repetidas. La carbamazepina se metaboliza a 10,11-epóxido-carbamazepina, farmacológicamente activa, cuya vida media de eliminación del plasma es de aproximadamente 6 horas.

Clonidina: El riesgo o la gravedad de la hipotensión pueden aumentar cuando la Naltrexona se combina con Clonidina.

Es metabolizado en hígado en 50% siendo eliminado mayormente a través de la orina, 35-50% en forma inalterada.

El tiempo de vida media en pacientes con función renal normal es 6-20 h (18-41 h en caso de insuficiencia renal).

Amantadina: El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando la Naltrexona se combina con Amantadina.

El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. La semivida de eliminación en los sujetos con la función renal normal es de 11 a 15 horas, pero puede llegar a los 7-10 días en los pacientes con insuficiencia renal. En los ancianos, la semivida de eliminación aumenta a 24-30 horas. La acidificación de la orina aumenta la excreción renal. Sólo una pequeña fracción de la amantadina es eliminada por diálisis.

Disulfiram: hepatotoxicidad podría aumentar potencialmente.

Aproximadamente el 5-20% de una dosis oral del fármaco se excreta sin cambios en las heces y el resto se excreta principalmente por la orina en forma de metabolitos. Una parte de la dosis se excreta por los pulmones como el disulfuro de carbono.

Una quinta parte de la dosis de Disulfiram puede permanecer en el cuerpo durante una semana o más, y debe ser considerado el riesgo de acumulación. La ingestión de alcohol hasta 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con disulfiram todavía puede causar una reacción desagradable frente al alcohol.

Metadona: Tratamiento de sustitución con metadona, hay riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

La Metadona posee una fase de distribución, con una vida media de 2-3 horas y una vida media de eliminación de 15-60 horas. En pacientes adultos, la R-metadona tiene una semi-vida de eliminación vida que la S-metadona (37,6 horas y 28,6 horas, respectivamente). Los niños de 1-18 años de edad tienen una semi-vida de eliminación de 19 horas. En el período

post-natal (del nacimiento a 7 días), la semi-vida de eliminación de la metadona en los lactantes es de 53 horas. Se han reportado semi-vidas de eliminación de hasta 120 horas en los pacientes que recibieron dosis repetidas de metadona. Los efectos depresivos después de la sobredosis pueden persistir durante 36 a 48 horas.

Medicamentos que aumentan el síndrome serotoninérgico:

Ondansetrón: El riesgo o la gravedad del síndrome serotoninérgico pueden aumentar cuando se combina Naltrexona con Ondansetrón. Se une moderadamente a proteínas plasmáticas (70-76%) y es ampliamente distribuido en el organismo. La vida media del Ondansetrón de alrededor de 3 horas, aunque en ancianos ésta puede aumentar hasta 5 horas, al igual que el aclaramiento renal. Aunque no son muy concluyentes los datos, según algunos estudios, la vida media podría reducirse en pacientes con insuficiencia renal y aumentar en los niños. No se ha encontrado una correlación entre los niveles plasmáticos y la actividad antiemética y tampoco parece existir acumulación tras la administración de dosis múltiples.

Risperidona: El riesgo o la gravedad del síndrome serotoninérgico pueden aumentar cuando se combina Naltrexona con Risperidona.

La Risperidona tiene una semivida plasmática de unas 3 horas mientras que la 9-Hidroxi-Risperidona tiene una semivida de 2 horas.

La Risperidona se elimina principalmente por vía renal (90%), siendo excretada solo una pequeña cantidad con las heces. La disfunción renal representada por un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min prolonga la eliminación de la risperidona y de su metabolito, por lo que las dosis se deben reducir en los pacientes renales.

Citalopram: El riesgo o la gravedad del síndrome serotoninérgico pueden aumentar cuando se combina Citalopram con Naltrexona.

. Aproximadamente el 30% del citalopram se excreta por vía renal, siendo la semivida de eliminación en los individuos normales de unas 35 horas.

Los parámetros farmacocinéticos individuales pueden variar significativamente entre los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal o hepática. En los pacientes mayores de 65 años, el área bajo la curva y la semivida de eliminación son un 23% y 30% más elevados que en los pacientes de menor edad. En los pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento del fármaco se reduce en un 37% y la semivida se dobla, si bien no hay una correlación entre el estado de la función hepática según la clasificación de Child-Pugh y la reducción en el aclaramiento. En los pacientes con una disfunción renal moderada, el aclaramiento renal del citalopram se reduce en un 17%. No hay datos en pacientes con disfunción renal grave (ClCr < 20 ml/min). Es poco probable que el citalopram sea eliminado en la diálisis.

Mirtazapina: La Naltrexona puede aumentar las actividades serotoninérgicas de la Mirtazapina.

La semivida media de eliminación es 20-40 horas; se han registrado ocasionalmente semividas más largas, de hasta 65 horas, así como semividas más cortas en varones jóvenes. Esta semivida de eliminación es suficiente para justificar una administración única al día. El estado estacionario se alcanza en 3-4 días, sin que se produzca acumulación posteriormente.

Medicamentos que afectan la biodisponibilidad:

Ácido valproico:

El metabolismo de la Naltrexona se puede disminuir cuando se combina con Ácido valproico. La semivida de eliminación es de 6 a 16 horas, aumentando notablemente en los pacientes geriátricos.

Buprenorfina: La eficacia terapéutica de la Buprenorfina se puede disminuir cuando se usa

| | |
|--|--|
| | <p>en combinación con Naltrexona.</p> <p>El fármaco se metaboliza parcialmente por N-desalquilación y conjugación. Se elimina principalmente por vía fecal, recuperándose en las heces aproximadamente el 70% de la dosis administrada. Un 20% se elimina por vía renal en forma de conjugados. Su vida media de eliminación es de 1.2 a 7.2 horas.</p> <p>Acamprosato: se observó que la administración de Naltrexona aumentaba significativamente los niveles plasmáticos de Acamprosato en los individuos dependientes al alcohol.</p> <p>El tiempo de vida media es 20-33 horas (se incrementa en caso de insuficiencia renal).</p> |
|--|--|

| | |
|---------------------------|------------|
| INCOMPATIBILIDADES | No aplica. |
|---------------------------|------------|

BIBLIOGRAFIA

- Ministerio de Sanidad Política y Social e Igualdad. Ficha Técnica. Tranalex.
- Vademécum; Naltrexona; Feb-2020 <https://www.vademecum.es/principios-activos-naltrexona-n07bb04>
- Drugs Bank; Naltrexona; Feb-2020; <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00704>
- The Complete Drug Reference; Martindale; Sean C Sweetman; Pharmaceutical Press; 2011; Pag: A 2102*1
- Jarred Younger & Luke Parkitny & David McLain; *The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain; Clin Rheumatol (2014) 33:451–459*
- Vademécum; Naltrexona; Feb-2020 <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n005.htm>
- Jarred Younger & Luke Parkitny & David McLain; *The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain; Clin Rheumatol (2014) 33:451–459*
- Naltrexone: Elías Aboujaoude, Wael O.Salame; *A pan-Addiction Treatment?; CNS Drugs V; 2016;DOI 10.1007/s40263-016-0373-0*
- Miguel Marcos Martín, Isabel Pastor Encinas, F. Javier Laso Guzmán; *Farmacogenética en el tratamiento del alcoholismo; Actualidad en Farmacología y Terapéutica; septiembre 2012 | volumen 10 nº3.*
- ME Mooney¹, JM Schmitz², S Allen¹, J Grabowski¹, P Pentel¹, A Oliver¹ and DK Hatsukami; *Bupropion and Naltrexone for Smoking Cessation: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial; CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 00 NUMBER 00 | MONTH 2016.*
- Martindale the Complete Drug Reference 36th Edition.
- Vademécum; Lorazepam; Feb-2020 <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/l029.htm>
- Vademécum; Diazepam; Feb-2020 <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d018.html>
- Vademécum; Clonazepam; Feb-2020 <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c081.htm>
- Vademécum; Baclofeno; Feb-2020 <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b002.htm>
- Vademécum; Ondasetrón; Feb-2020 <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/o005.htm>
- Farm Hosp 1996; 20 (2)
- Vademécum; Lomotrigina; <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/l004.htm>
- Vademécum; Carbamazepina; <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c015.htm>
- Vademécum; Ácido valproico <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/v002.htm>
- Vademécum; Buprenorfina, <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b035.htm>
- <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90367935>
- Vademécum; Clonidina; http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/50.HTM
<http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=828>
- Vademécum; Amantadina; <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a071.htm>
- Vademécum; Disulfiram; <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d042.htm>
- Vademécum; Metadona; <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m023.htm>
- Vademécum; Acamprosato; <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=827>
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a001.htm>
- Vademécum; Vidazolona <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=86931>
- Vademécum; Escitalopram <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e063.htm>

- Vademécum; Citalopram <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c066.htm>.