



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-119140240- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-119140240- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada NALOXONA DENVER FARMA/CLORHIDRATO DE NALOXONA; forma farmacéutica y concentración: Solución inyectable / CLORHIDRATO DE NALOXONA 0,02 mg/ml / 0,40 mg/ml; aprobada por Certificado N° 49170.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada NALOXONA DENVER FARMA/CLORHIDRATO DE NALOXONA; forma farmacéutica y concentración: Solución inyectable / CLORHIDRATO DE NALOXONA 0,02 mg/ml / 0,40 mg/ml; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-37490140-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49170 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3°. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-119140240- -APN-DGA#ANMAT

Lp

rl

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.18 17:15:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 17:16:00 -03:00

Proyecto de Prospecto Interno

**NALOXONA DENVER FARMA
CLORHIDRATO DE NALOXONA 0,02 mg/ml
CLORHIDRATO DE NALOXONA 0,4 mg/ml**

INYECTABLE

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada ml de NALOXONA DENVER FARMA 0,40 mg/ml contiene:

Clorhidrato de Naloxona 0,40 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.

Cada ml de NALOXONA DENVER FARMA 0,02 mg/ml contiene:

Clorhidrato de Naloxona 0,02 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos

Código ATC: V03AB15

Acción Terapéutica:

NALOXONA DENVER FARMA es un antagonista de narcóticos esencialmente puro, es decir, no posee las propiedades agonistas similares a la morfina, características de otros antagonistas de narcóticos. NALOXONA DENVER FARMA no produce depresión respiratoria, efectos psicomiméticos o constricción pupilar. Debido a la ausencia de los efectos agonistas de otros antagonistas, en ausencia de narcóticos no exhibe actividad farmacológica alguna. En presencia de dependencia física a narcóticos, NALOXONA DENVER FARMA producirá síntomas de abstinencia. No ha demostrado producir tolerancia, ni causar dependencia física o psicológica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El Clorhidrato de Naloxona, un derivado semisintético de la morfina (N-alil-nor-oximorfona), es un antagonista específico de los opioides 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 Clorhidrato 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



DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEÚTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 6.893 - M.P. 10.247



DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
FARMACEÚTICA
M.N. 6.893 - M.P. 10.247

RE-2024-20543541-AR-EDD#JGM



DENVER FARMA

o de los efectos agonísticos de otros antagonistas de los opiáceos. Debido a que el Clorhidrato 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 Clorhidrato de Naloxona no ha demostrado producir tolerancia ni causar dependencia física ni mental.

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El Clorhidrato 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 Clorhidrato de Naloxona se administra por vía parenteral.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

El Clorhidrato 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.

Indicaciones:

- 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.

Posología y modo de administración:

NALOXONA DENVER FARMA puede administrarse en forma intravenosa, intramuscular o subcutánea. El efecto más rápido se obtiene por administración intravenosa, lo cual es recomendable en situaciones de emergencia. Puesto que la duración de acción de algunos narcóticos puede exceder la de la NALOXONA


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.893 - M.P. 10.247


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
FARMACEUTICA

RE-2024-20543541-APN-EDD#JGM



DENVER FARMA

DENVER FARMA, el paciente deberá mantenerse bajo continua vigilancia y repetidas dosis de NALOXONA DENVER FARMA deberán ser administradas según la necesidad.

Adultos

1. Sobredosis de narcóticos conocida o sospechada: La dosis inicial para adultos bajo sospecha es de 0,4 mg de NALOXONA DENVER FARMA administrada I.V. ó I.M. ó S.C. Si el grado deseado de efecto antídoto y de mejora de la función respiratoria no se obtienen inmediatamente de la administración intravenosa, la misma puede repetirse a intervalos de 2 ó 3 minutos. El fracaso de obtener una mejora significativa luego 2 ó 3 dosis sugiere que la condición es debida, en parte o por completo, a otras patologías o drogas no opiáceas.

2. Depresiones narcóticas postoperatorias: Para la reversión parcial de depresión narcótica seguida al uso de narcóticos durante cirugía, dosis más pequeñas de NALOXONA DENVER FARMA son usualmente suficientes. La dosis de NALOXONA DENVER FARMA deberá graduarse de acuerdo con la respuesta del paciente. Para la reversión inicial de depresión respiratoria NALOXONA DENVER FARMA deberá inyectarse incrementando de 0,1 a 0,2 mg intravenosa a intervalos de 2 a 3 minutos hasta alcanzar el grado deseado de reversión, es decir, ventilación adecuada y estado de alerta sin dolor o malestar significativo.

Una dosis excesiva de NALOXONA DENVER FARMA puede resultar en una reversión significativa de analgesia y en aumento de la presión arterial.

Análogamente una reversión demasiado rápida puede inducir náuseas, vómitos, sudoración o compromiso circulatorio.

Repetidas dosis de NALOXONA DENVER FARMA pueden requerirse dentro de un intervalo de 1 a 2 horas dependiendo de la cantidad, tipo (es decir, acción corta o prolongada), en un intervalo de tiempo desde la última administración del narcótico.

Dosis intramusculares suplementarias han demostrado producir un efecto más prolongado.

Niños

Sobredosis de narcóticos conocida o sospechada: La dosis inicial para niños usualmente es de 10 mcg (0,01 mg) por kg de peso, administración I.V. ó I.M. ó S.C. Si esta dosis no mejora la condición del paciente, puede administrarse una dosis adicional de 100mcg (0,1 mg) por kg de peso. Si fuera necesario, este medicamento puede diluirse con agua para inyectables, esterilizada.

Nota: Dosis más altas que las establecidas arriba, han sido usadas para tratar toxicidad por opioides. La Academia Americana de Pediatría recomienda una dosis inicial de 0,1 mg por kg de peso para infantes y niños de hasta 5 años de edad y de peso inferior a 20 kg.

Para niños de 5 años y mayores con peso mayor de 20 kg, una dosis inicial de 2 mg es recomendada por la Academia Americana de Pediatría.

Depresión respiratoria inducida por narcóticos opioides

I.V. 5 a 10 mcg (0,005 a 0,01 mg por kg de peso) cada 2 ó 3 minutos hasta adecuada ventilación y conciencia, sin dolor significativo. Si es necesario, la dosis puede ser repetida a 1 ó 2 horas de intervalo.

Depresión respiratoria inducida por narcóticos opioides en recién nacidos


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.893 - M.P. 10.247


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
APNEA/ED#JGM

RE-2024-20543541-APNEA/ED#JGM



DENVER FARMA

I.V. vía vena umbilical, preferentemente intramuscular o subcutánea, 10 mcg (0,01 mg) por kg de peso. La dosis intravenosa puede ser repetida a 2 ó 3 minutos de intervalo hasta obtener la respuesta deseada.

Contraindicaciones:

NALOXONA DENVER FARMA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

NALOXONA DENVER FARMA 0,4 mg/ml debe administrarse con precaución a los pacientes que han recibido dosis altas de opiáceos o que tienen una dependencia física a 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 paro cardíaco. Esto también se aplica a los recién nacidos de tales pacientes.

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

El Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 DENVER FARMA 0,4 mg/ml 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).

Este medicamento contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto del Clorhidrato de Naloxona se debe a la interacción entre los opiáceos y los agonistas opiáceos. Si administra el Clorhidrato 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 Clorhidrato 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


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.893 - M.P. 10.247


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
FARMACEUTICA

RE-2024-20543541-APN-EDM#JGM



DENVER FARMA

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 Clorhidrato de Naloxona.

Cuando se administra Clorhidrato 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 clorhidrato de naloxona en casos de coma causado por sobredosis de clonidina se ha notificado hipertensión grave.

Incompatibilidades

Se recomienda no mezclar las preparaciones de Clorhidrato de Naloxona con otras que contengan bisulfito, metabisulfito, aniones de cadena larga o de alto peso molecular, o soluciones con pH alcalino.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de suficientes datos clínicos sobre la exposición al Clorhidrato de Naloxona durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Este medicamento no debería ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. El Clorhidrato de Naloxona puede causar síntomas de abstinencia en los recién nacidos.

Lactancia

Se desconoce si el Clorhidrato de Naloxona pasa a la leche materna y no se ha determinado si los niños que reciben lactancia materna son afectados por el Clorhidrato de Naloxona. Por lo tanto, debe evitarse la lactancia durante 24 horas después del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que han recibido Clorhidrato 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.

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 Clorhidrato de Naloxona; sin embargo, no se ha establecido una relación de causalidad con el fármaco. Dosis superiores a las recomendadas en uso


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.893 - M.P. 10.247


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
FARMACEUTICA
M.N. 8.893 - M.P. 10.247

RE-2024-20543541-AR-EDD#JGM



DENVER FARMA

postoperatorio pueden producir tensión.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia

Poco frecuentes: Arritmia, bradicardia

Muy raras: Fibrilación, parada cardiaca

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipertensión

Con el empleo postoperatorio del Clorhidrato 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 clorhidrato 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 Clorhidrato 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 los eventos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Sobredosis:

A la vista de la indicación y del amplio margen terapéutico, no debe esperarse sobredosis. La dosis única de 10 mg de clorhidrato de naloxona por vía IV se ha tolerado sin ninguna reacción adversa ni cambios en los valores de laboratorio. Dosis


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 6.893 - M.P. 10.247


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
FARMACEUTICA

RE-2024-20543541-AR-ED-ED#JGM



DENVER FARMA

superiores a las recomendadas en su uso postoperatorio puede conllevar un retorno del dolor y tensión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Presentaciones:

NALOXONA DENVER FARMA 0,40 mg/ml se presenta en envase Hospitalario de 25, 50 y 100 ampollas de 1 ml.

NALOXONA DENVER FARMA 0,02 mg/ml se presenta en envase Hospitalario de 25, 50 y 100 ampollas de 2 ml.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger de la luz.

“Este medicamento debe ser usado bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 49.170

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Pcia de BsAs
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Febrero 2024.


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.893 - M.F. 10.247


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
FARMACEUTICA
RE-2024-20543541-AR-EDD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119140240- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.12 18:57:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.12 18:57:43 -03:00