

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NALOREX 50 mg compresse rivestite con film

Naltrexone cloridrato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene:

Naltrexone cloridrato 50 mg (pari a 45,17 mg di naltrexone base)

Eccipienti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE:**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

NALOREX è indicato come terapia integrativa di prevenzione, nel mantenimento della disintossicazione dagli oppiacei in pazienti ex-tossicodipendenti.

NALOREX è inoltre indicato nel programma di trattamento globale per la dipendenza da alcol, al fine di ridurre il rischio di recidiva, di favorire l'astinenza e di ridurre il bisogno di assumere bevande alcoliche durante le fasi iniziali della cura.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

La somministrazione di NALOREX non deve essere iniziata se prima non sia stato fatto un test di provocazione con naloxone e non sia stato ottenuto un risultato negativo.

*Test con Naloxone*

Test di provocazione per via endovenosa: somministrare 0,2 mg di naloxone per via endovenosa. Se non si notano reazioni avverse dopo 30 secondi, può essere somministrata un'ulteriore dose endovenosa di 0,6 mg di Naloxone. Continuare l'osservazione del paziente per almeno 20 minuti al fine di monitorare segnali e sintomi di astinenza.

Test di provocazione per via sottocutanea: somministrare 0,8 mg di naloxone per via

sottocutanea. Tenere sotto osservazione il paziente per almeno 20 minuti al fine di monitorare segnali e sintomi di astinenza.

Conferma del test di provocazione: se ci sono dubbi sul fatto che il paziente sia “opioid-free”, il trattamento con NALOREX deve essere rimandato di 24 ore. Quindi deve essere ripetuto il test di provocazione con 1,6 mg di Naloxone.

Il trattamento con NALOREX deve essere considerato soltanto per quei pazienti per cui si è certi di un periodo di astinenza da oppioidi di almeno 7-10 giorni.

Prima di iniziare il trattamento con NALOREX, il test con naloxone deve essere confermato mediante analisi delle urine. La terapia deve iniziare con basse dosi di naltrexone, secondo quanto previsto dal programma di trattamento.

La dose raccomandata di naltrexone è di 50 mg al dì (1 compressa). Può essere considerata una somministrazione per tre volte alla settimana, ad esempio 100 mg il lunedì, 100 mg il mercoledì e 150 mg il venerdì, se ciò induce una migliore aderenza del paziente al regime terapeutico.

Una dose giornaliera superiore a 150 mg non è raccomandata, in quanto può comportare una maggiore incidenza degli effetti collaterali.

Dato che NALOREX è una terapia di supporto e la completa remissione dalla dipendenza da oppioidi o da alcol è variabile, non può essere raccomandata alcuna durata standard del trattamento; dovrebbe essere considerato un periodo iniziale di terapia pari a tre mesi. Tuttavia, si potrebbero rendere necessari periodi più prolungati.

**Impiego nei bambini**: NALOREX non è raccomandato nei pazienti di età inferiore a 18 anni. Non è stato stabilito un impiego sicuro nei bambini.

**Impiego nei pazienti anziani**: Non è stato stabilito un impiego sicuro nei pazienti anziani per il trattamento dell'alcolismo o della dipendenza da oppioidi.

#### **4.3. Controindicazioni**

NALOREX è controindicato:

- in pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità al naltrexone cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- in pazienti con epatite acuta, insufficienza epatica o cirrosi epatica scompensata.
- in pazienti dipendenti da oppioidi in quanto potrebbe scatenarsi una crisi di astinenza.
- in pazienti che risultino positivi agli oppioidi o che sono risultati positivi al test di provocazione con naloxone (vedere paragrafo 4.2).
- in pazienti con grave insufficienza renale.

- in combinazione con metadone (vedere paragrafo 4.5).
- nell'uso congiunto con un medicinale contenente oppioidi
- in pazienti in età pediatrica.

NALOREX è generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La terapia deve essere iniziata e continuata sotto la supervisione di uno specialista nel trattamento della dipendenza da oppioidi o da alcool, in accordo con le linee guida nazionali in materia.

Dato che NALOREX viene prevalentemente metabolizzato a livello epatico ed escreto per la maggior parte con le urine, occorre una particolare cautela nella somministrazione a pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o renale.

Test di funzionalità epatica devono essere condotti sia prima che durante il trattamento.

Sono state segnalate anomalie nei test di funzionalità epatica dopo somministrazione di naltrexone in pazienti obesi e in pazienti anziani senza storia di abuso di droghe. I test di funzionalità epatica devono essere fatti sia prima che durante il trattamento.

I soggetti dipendenti da oppioidi possono non infrequentemente presentare un'alterata funzionalità epatica, riscontrabile anche nei soggetti alcool-dipendenti. Alterazioni nei test di funzionalità epatica sono state segnalate in pazienti obesi di età avanzata che assumevano naltrexone a dosi più elevate di quelle raccomandate (fino a 300 mg/die) nel trattamento dell'alcolismo. Esami che accertino la funzionalità epatica devono essere condotti sia prima che, periodicamente, durante la terapia.

NALOREX può provocare una crisi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi; segni e sintomi di tale crisi possono manifestarsi entro 5 minuti e durare fino a 48 ore. In questo caso occorre instaurare un trattamento sintomatico, che può prevedere la somministrazione di un oppioide.

Si raccomanda un test con naloxone per verificare l'eventuale uso di oppioidi: una sindrome di astinenza scatenata da naloxone cloridrato è di minore durata rispetto a quella provocata da NALOREX.

Il test con naloxone non deve essere fatto ai pazienti con evidenti sintomi di astinenza, né ai pazienti le cui urine sono risultate con valori clinicamente significativi positive agli oppioidi.

Il trattamento con naltrexone deve iniziare soltanto quando l'assunzione dell'oppioide è stata interrotta da un periodo di tempo sufficientemente lungo (5-7 giorni circa per l'eroina e almeno 10 giorni per il metadone).

I pazienti devono essere informati del fatto che i tentativi di contrastare il blocco causato dal

medicinale con alte dosi di oppioidi possono causare un'intossicazione acuta da oppioidi, tale da mettere il paziente in pericolo di vita, al momento che il NALOREX cessa il suo effetto. L'assunzione di alte dosi di oppioidi, associata a un trattamento con NALOREX, può causare un avvelenamento acuto da oppioidi che comporta un'insufficienza respiratoria e circolatoria tale da mettere a repentaglio la vita.

I pazienti devono essere quindi avvertiti del rischio di un uso concomitante di oppioidi (per esempio preparati per la tosse o per malattie da raffreddamento, o preparazioni contro la diarrea, ecc.) durante il trattamento con naltrexone.

Nelle situazioni di emergenza in cui occorre somministrare un farmaco analgesico oppioidi ad un paziente che assume NALOREX, la dose di oppioidi necessaria per avere lo stesso effetto terapeutico può risultare maggiore del normale. La depressione respiratoria può risultare più profonda e più prolungata e possono anche verificarsi effetti non mediati dai recettori (ad esempio edema facciale, prurito, eritema generalizzato, diaforesi, ed altri sintomi della pelle e delle mucose presumibilmente dovuti ad un rilascio di istamina). In tale circostanza, il paziente deve essere attentamente monitorato da personale qualificato in ambiente ospedaliero.

È noto che in pazienti tossicodipendenti, indipendentemente da un concomitante stato depressivo, è aumentato il rischio di suicidio. Tale rischio non viene diminuito dal trattamento con NALOREX (vedere paragrafo 4.8).

#### **Avvertenze sugli eccipienti**

Lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere NALOREX.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I pazienti che assumono naltrexone potrebbero diventare insensibili all'attività di medicinali contenenti oppioidi, quali i preparati contro la tosse e le malattie da raffreddamento, le preparazioni antidiarroiche e gli analgesici oppioidi.

I pazienti devono essere avvertiti del pericolo, a volte fatale, di aumentare le dosi di oppioidi al fine di contrastare il loro blocco causato dal farmaco.

In una situazione di emergenza che richieda un trattamento analgesico oppiaceo, potrebbe essere necessaria una dose più elevata di quest'ultimo per controllare efficacemente il dolore. Il paziente deve essere attentamente monitorato per l'eventuale comparsa di depressione respiratoria o di altri effetti avversi.

L'esperienza clinica e i dati sperimentali sull'effetto del naltrexone sulla farmacocinetica di altre sostanze sono limitati. Il trattamento concomitante con naltrexone ed altri medicinali

deve pertanto essere condotto con cautela e deve essere seguito attentamente. Non sono stati effettuati studi di interazione.

Studi in vitro hanno dimostrato che né il naltrexone né il suo principale metabolita 6- $\beta$ -naltrexolo sono metabolizzati dagli enzimi del CYP450 umano. Perciò è improbabile che la farmacocinetica del naltrexone sia influenzata dai medicinali inibitori del citocromo-P450.

Associazioni non raccomandate: sostanze oppioidi (analgesici, antitussivi, oppioidi per il trattamento sostitutivo), antipertensivi centrali (alfa-metildopa).

L'assunzione concomitante di naltrexone con un medicinale contenente un oppioide deve essere evitato.

L'assunzione di metadone per la terapia sostitutiva non è raccomandata: c'è il rischio di insorgenza di una sindrome da astinenza.

Associazioni che richiedono precauzioni d'impiego

Barbiturati, benzodiazepine, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (ad es. meprobamato), ipnotici, sedativi antidepressivi (amitriptilina, doxepina, mianserina, trimipramina), sedativi antistaminici H1, neurolettici (droperidolo).

Non ci sono al momento evidenze di un'interazione tra naltrexone e cocaina.

Uno studio sulla sicurezza e la tollerabilità della co-somministrazione di naltrexone ed acamprosato in soggetti "non-treatment seeking" alcol-dipendenti ha messo in evidenza che il naltrexone aumenta sensibilmente il livello plasmatico di acamprosato. Non sono stati effettuati studi di interazione con altre sostanze che agiscono sul sistema nervoso centrale (disulfiram, amitriptilina, doxepina, litio, clozapina, benzodiazepine).

Non sono note interazioni tra naltrexone ed alcol.

Sono stati segnalati casi di letargia e di sonnolenza a seguito di somministrazione concomitante di naltrexone e tioridazina.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono dati clinici sull'uso di naltrexone cloridrato in gravidanza. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati sono insufficienti per una rilevanza clinica. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Naltrexone deve essere impiegato durante la gravidanza solo quando, a giudizio del medico curante, i potenziali benefici superino i possibili rischi.

L'uso di naltrexone in gravidanza da parte di pazienti alcol-dipendenti in trattamento a lungo termine con oppiacei o in trattamento sostitutivo con oppiacei, oppure di pazienti dipendenti da oppioidi, genera un rischio di sindrome acuta di astinenza che può avere serie

conseguenze per la madre e per il feto (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di naltrexone deve essere sospesa nel caso in cui vengano prescritti analgesici oppiacei (vedere paragrafo 4.5).

#### Allattamento

Non ci sono dati clinici sull'uso di naltrexone cloridrato durante l'allattamento. Non è noto se il naltrexone o il 6-beta-naltrexolo sono escreti nel latte materno. L'allattamento al seno è pertanto sconsigliato in caso di terapia con naltrexone.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

NALOREX può ridurre la capacità mentale e/o fisica richiesta per prestazioni potenzialmente a rischio quali guidare un'automobile oppure azionare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati osservati con naltrexone sono simili sia nella popolazione di alcolisti che in quella di tossicodipendenti. Non sono usuali reazioni avverse gravi.

Durante la terapia con naltrexone sono state riportate più frequentemente le seguenti reazioni avverse: nervosismo, ansietà, insonnia, mal di testa, irrequietezza, dolori addominali, nausea e/o vomito, artralgia e mialgia, astenia.

Depressione, idee suicide e tentativi di suicidio sono stati riportati in pazienti che assumevano NALOREX, placebo e in gruppi di controllo che si sottoponevano a trattamento di dissuefazione. Sebbene non sia stato sospettato alcun nesso causale con NALOREX, il medico deve essere avvertito che il trattamento con NALOREX non riduce il rischio di suicidio in questi pazienti (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

All'inizio e durante l'uso di naltrexone sono stati segnalati gli effetti indesiderati sotto indicati: la frequenza è definita in accordo alla seguente convenzione: molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1000, <1/100); raro (>1/10000, <1/1000); molto raro (<1/10000).

#### Patologie del sangue e del sistema linfatico

*Non comune:* linfadenopatia

*Raro:* porpora trombocitopenica idiopatica

#### Disturbi psichiatrici

*Molto comune:* nervosismo, ansietà, insonnia

*Comune:* irritabilità, disordini affettivi

*Non comune:* allucinazioni, stato confusionale, depressione, paranoia, disorientamento, incubi, agitazione, disordini della libido, sogni anormali

*Raro:* ideazione suicidaria, tentato suicidio

### Patologie del sistema nervoso

*Molto comune:* mal di testa, irrequietezza

*Comune:* vertigini

*Non comune:* tremori, sonnolenza

### Patologie dell'occhio

*Comune:* aumento della lacrimazione

*Non comune:* visione offuscata, irritazione dell'occhio, fotofobia, edema oculare, dolore oculare, astenopia

### Patologie cardiache

*Comune:* tachicardia, palpitazioni, modifica dell'ECG

### Patologie vascolari

*Non comune:* sbalzi di pressione, vampate di calore

### Patologie respiratorie

*Comune:* dolore toracico

*Non comune:* congestione nasale, fastidio nasale, rinite, starnuti, dolore orofaringeo, aumento dell'espettorato, sinusite, dispnea, disfonia, tosse, sbadigli

### Patologie gastrointestinali

*Molto comune:* dolore addominale, nausea e/o vomito

*Comune:* diarrea, stitichezza

*Non comune:* flatulenza, emorroidi, ulcera, secchezza delle fauci

### Patologie epatobiliari

*Non comune:* disturbi epatici, aumento della bilirubina nel sangue, epatite (durante la terapia si può avere un aumento delle transaminasi epatiche. Dopo aver interrotto la terapia con NALOREX, dopo diverse settimane le transaminasi tornano ai livelli di base)

### Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo

*Comune:* rash cutaneo

*Non comune:* seborrea, prurito, acne, alopecia

### Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo

*Molto comune:* artralgia e mialgia

*Non comune:* dolore all'inguine

*Molto raro:* rabdomiolisi

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

*Comune:* eiaculazione ritardata, disfunzione erettile

### Patologie renali e urinarie

*Non comune:* pollachiuria, disuria

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Non comune:* disturbi all'orecchio, dolore all'orecchio, tinnito, vertigine

#### Infezioni ed infestazioni

*Non comune:* herpes orale, tinea pedis

#### Patologie del metabolismo e della nutrizione

*Comune:* riduzione dell'appetito

#### Disturbi generali

*Molto comune:* astenia

*Comune:* sete, aumento dell'energia, brividi, iperidrosi

*Non comune:* aumento dell'appetito, perdita di peso, aumento di peso, piressia, dolore, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di calore

### **4.9. Sovradosaggio**

Vi è una limitata esperienza clinica del sovradosaggio con NALOREX. Sebbene non vi sia stato alcun segno di tossicità in volontari sani che avevano assunto 800 mg/die per 7 giorni, in caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati e trattati in maniera sintomatica in un ambiente specializzato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nelle dipendenze, codice ATC: N07BB04

Il naltrexone è un antagonista specifico degli oppiacei. Il farmaco agisce per competizione stereospecifica sui recettori localizzati principalmente a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Il naltrexone si lega in maniera competitiva a questi recettori ed antagonizza le azioni degli oppioidi esogeni.

Il meccanismo d'azione del naltrexone nell'alcolismo non è ancora completamente chiaro, tuttavia vi sono forti evidenze per un ruolo degli oppioidi endogeni. È stato ipotizzato che l'assunzione di alcol nell'uomo si autoalimenti in quanto l'alcol stimola l'attività degli oppioidi endogeni.

Il naltrexone non è una terapia di avversione e non causa una reazione disulfiram-simile quando venga ingerito alcol.

Il naltrexone non possiede praticamente altre attività oltre al suo antagonismo degli

oppiacei.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale, il naltrexone viene assorbito rapidamente e quasi completamente.

Il farmaco mostra un effetto di “primo passaggio epatico” e la concentrazione plasmatica di picco viene raggiunta entro circa un’ora.

Il naltrexone ha un ampio volume di distribuzione apparente e il 21% della dose assorbita si trova legata alle proteine plasmatiche.

Il naltrexone viene idrossilato a livello epatico principalmente a 6- $\beta$ -naltrexolo e, in quantità minore, a 2-idrossi-3-metossi-6- $\beta$ -naltrexolo. Sia il naltrexone che il 6- $\beta$ -naltrexolo contribuiscono all’attività farmacodinamica osservata.

Il naltrexone viene escreto principalmente con le urine in forma coniugata.

L’emivita plasmatica è di circa 4 ore per il naltrexone e di 13 per il 6- $\beta$ -naltrexolo.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati condotti studi di tossicità acuta, subacuta e cronica del naltrexone in numerosi roditori e non roditori. Non furono osservati eventi inattesi.

Sono stati condotti studi di carcinogenesi nel ratto e nel topo. I risultati di questi studi dimostrano che il naltrexone non è carcinogeno nelle condizioni adottate.

Un esauriente studio in vivo e in vitro non ha dimostrato alcun potenziale mutageno del prodotto.

Il naltrexone (100 mg/kg, circa 140 volte la dose terapeutica nell’uomo) ha causato un aumento significativo di pseudo-gravidanze nel ratto. Inoltre, è stato notato pure un decremento nella fertilità dei ratti femmina. Non è noto il significato di queste osservazioni nell’uomo.

Il naltrexone si è dimostrato in grado di esercitare un effetto embriocida nel ratto e nel coniglio quando somministrato a dosi circa 140 volte quella terapeutica nell’uomo. Questo effetto è stato osservato nel ratto a dosi di 100 mg/kg somministrate prima e durante la gravidanza e nel coniglio a dosi di 60 mg/kg somministrate durante il periodo dell’organogenesi (vedere paragrafo 4.6).

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1. Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone, silice colloidale, magnesio stearato. Costituenti del rivestimento: Opadry® giallo chiaro.

**6.2. Incompatibilità**

Nessuna

**6.3. Periodo di validità**

3 anni.

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono contenute in blister di PVC-Al in confezione da 14 compresse.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.  
Strada Statale 67 Fraz. Granatieri Scandicci (FI)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“50 mg compresse rivestite con film” 14 compresse      AIC 025969039

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2013

**10. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL TESTO**