

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Naloxone cloridrato Pfizer adulti 0,4 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Naloxone cloridrato Pfizer adulti 0,4 mg/ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo: Naloxone cloridrato 0,4 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Antidoto nel trattamento delle intossicazioni acute da analgesici, narcotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Naloxone può essere somministrato per via endovenosa, sottocutanea o intramuscolare.

La somministrazione per via endovenosa, raccomandabile in situazioni di emergenza, determina una più rapida comparsa dell'attività farmacologica. Poichè la durata degli effetti farmacologici di alcuni stupefacenti potrebbe superare quella del naloxone, il paziente dovrebbe essere costantemente sorvegliato e, se necessario, la somministrazione del farmaco dovrebbe essere ripetuta.

Si raccomanda comunque di avviare sempre il paziente, il più presto possibile, ad un pronto soccorso attrezzato.

Se necessario naloxone può essere diluito in acqua per preparazioni iniettabili, o altri solventi per uso parenterale (ad esempio, soluzione di sodio cloruro 0,9% o soluzione di glucosio 5%).

Adulti

Sovradosaggio da stupefacenti (noto o sospetto)

La dose iniziale di naloxone, somministrato per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea è di 0,4 mg/ml. Nel caso in cui dopo somministrazione endovenosa non si determini un sufficiente miglioramento della funzione respiratoria, è consigliabile ripetere la dose ad intervalli di 2 - 3 minuti. Uno scarso miglioramento, dopo somministrazione di 2 - 3 dosi di naloxone, potrebbe essere causato da eventuali processi morbosi concomitanti o dalla presenza di farmaci non oppiacei.

Depressione post-operatoria da stupefacenti

Per ottenere un parziale o completo antagonismo degli effetti deprimenti degli oppiacei a seguito di interventi chirurgici è necessaria una dose minore di naloxone. Questa deve essere comunque stabilita in relazione con la risposta del paziente. Naloxone deve essere somministrato per via endovenosa, a dosi crescenti comprese tra 0,1 e 0,2 mg, con intervalli di 2 - 3 minuti, fino ad ottenere un adeguato antagonismo degli effetti deprimenti indotti da stupefacenti. Entro 1 - 2 ore dalla prima somministrazione, può essere necessario ripetere la somministrazione di naloxone, in relazione al tipo, alla quantità ed all'intervallo di tempo intercorso dall'ultima somministrazione di stupefacente. Dosi supplementari per via intramuscolare, determinano comunque un effetto più prolungato. Dosi eccessive di naloxone possono determinare una significativa diminuzione dell'effetto analgesico indotto dallo stupefacente ed aumentare la pressione arteriosa. Analogamente un antagonismo troppo rapido potrebbe indurre nausea, vomito, sudorazione o tachicardia.

Bambini

Sovradosaggio da stupefacenti (noto o sospetto)

La dose iniziale è di 0,01 mg/kg somministrata per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea.

La dose può essere ripetuta secondo le indicazioni relative alla somministrazione negli adulti.

Nel caso in cui sia necessario diluire la soluzione contenuta nella fiala è possibile utilizzare sodio cloruro 0,9% (soluzione fisiologica) o glucosio 5%.

Anziani

Nei pazienti anziani con patologia cardiovascolare pre-esistente o che hanno assunto farmaci potenzialmente cardi tossici, si raccomanda di utilizzare Naloxone Pfizer con cautela in quanto sono stati riferiti gravi effetti avversi cardiovascolari, quali tachicardia ventricolare e fibrillazione in pazienti nel post-operatorio a seguito di somministrazione di naloxone cloridrato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I sintomi dell'intossicazione acuta da oppioidi sono rappresentati da depressione respiratoria, stato comatoso (precoma o coma vigile e nei casi più gravi di tipo profondo), miosi pupillare (assente in caso di assunzione contemporanea di sostanze ad effetto midriatico, nei casi di intossicazione acuta da petidina e negli stati terminali del coma).

La somministrazione di farmaci vasopressori e tecniche di rianimazione, quali il mantenimento della pervietà delle vie aeree, alla respirazione artificiale e il massaggio cardiaco, possono essere associate per contrastare l'avvelenamento acuto da stupefacenti.

Naloxone non è efficace contro la depressione respiratoria dovuta a farmaci non oppiacei.

L'inversione della depressione respiratoria indotta da buprenorfina può essere incompleta. In tal caso si dovrà ricorrere alla respirazione meccanicamente assistita.

Naloxone Pfizer deve essere somministrato con cautela in pazienti che hanno assunto dosi elevate di oppiacei o sono fisicamente dipendenti da oppiacei. In tali pazienti, l'inversione troppo rapida dell'effetto da oppiacei può provocare una sindrome da astinenza acuta. Sono stati riportati ipertensione, aritmia cardiaca, edema polmonare e arresto cardiaco. Ciò si applica anche ai neonati di tali pazienti.

I pazienti che rispondono in misura soddisfacente al naloxone cloridrato devono essere attentamente monitorati dopo l'avvenuto risveglio fino a 3-6 ore in caso di intossicazione acuta da eroina e fino a 24-48 ore in caso di intossicazione acuta da metadone.

È possibile infatti che ricompaia depressione respiratoria e che il paziente ritorni in coma dopo somministrazione della prima dose efficace di naloxone, perchè la durata dell'azione antagonista (20-30 minuti dopo somministrazione endovenosa; 2 ore e mezza – 3 ore dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea) può essere inferiore a quella della sostanza oppiacea iniettata, di volta in volta variabile (eroina, morfina, metadone, pentazocina, ecc.). Si può quindi rendere necessaria la somministrazione di ulteriori dosi di naloxone dopo la prima somministrazione efficace.

Dopo il primo intervento, si rende necessario, pertanto, trasferire il paziente in ambiente ospedaliero per il tempestivo trattamento.

A seguito di uso di oppiacei durante un intervento chirurgico, si raccomanda di evitare il dosaggio eccessivo di naloxone cloridrato, poichè potrebbe causare eccitazione, aumento della pressione sanguigna e inversione clinicamente importante dell'effetto analgesico. Un'inversione degli effetti degli oppiacei raggiunta troppo rapidamente può indurre nausea, vomito, sudorazione o tachicardia.

È stato riferito che il naloxone cloridrato induce ipotensione, ipertensione, tachicardia ventricolare, fibrillazione ed edema polmonare. Questi effetti indesiderati sono stati osservati in fase postoperatoria

con maggiore frequenza nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari o che hanno assunto medicinali con analoghi effetti indesiderati a livello cardiovascolare. Sebbene non siano state evidenziate relazioni causali dirette, si raccomanda di usare cautela nella somministrazione di naloxone nei pazienti cardiopatici o quelli in terapia con farmaci cardiotossici, che possono causare tachicardia ventricolare, fibrillazione e arresto cardiaco (ad es. cocaina, metanfetamina, antidepressivi ciclici, bloccanti dei canali del calcio, beta-bloccanti, digossina). Vedere paragrafo 4.8.

Il naloxone deve essere somministrato con cautela nei pazienti che, nelle ore precedenti, hanno avuto episodi di laringospasmo importante.

Il naloxone va usato nei neonati di madri che hanno ricevuto una sostanza oppioide entro 4 ore dal parto e solo come terapia aggiuntiva nei neonati che non hanno instaurato una respirazione indipendente in seguito a ventilazione.

L'utilizzo del naloxone nei neonati di madri tossicodipendenti da oppiacei è sconsigliato, in quanto in questi pazienti il naloxone può precipitare la sindrome di astinenza e le convulsioni tipiche di questa condizione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene 3,7 mmol (84,6 mg) di sodio per la dose massima giornaliera di 10 mg di naloxone cloridrato. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto del naloxone cloridrato è dovuto all'interazione con gli oppiacei o gli agonisti oppiacei. In alcuni soggetti con dipendenza da oppiacei, la somministrazione di naloxone cloridrato può provocare forti sintomi da astinenza. Sono stati riportati ipertensione, aritmia cardiaca, edema polmonare e arresto cardiaco.

Una dose standard di naloxone cloridrato non produce alcuna interazione con barbiturici e tranquillanti.

I dati relativi all'interazione con l'alcol non sono concordi. In pazienti con intossicazione multipla da oppiacei e sedativi o alcol, a seconda della causa dell'intossicazione è possibile osservare un risultato meno rapido dopo somministrazione di naloxone cloridrato.

Se si somministra naloxone cloridrato a pazienti che hanno assunto buprenorfina come analgesico, è possibile che sia ripristinato l'effetto analgesico completo. Si ritiene che questo effetto sia il risultato della curva dose-risposta ad arco della buprenorfina con decremento dell'analgesia in caso di dosi elevate. L'inversione della depressione respiratoria causata dalla buprenorfina è tuttavia limitata.

Il naloxone non deve essere somministrato contemporaneamente a clonidina: l'effetto ipotensivo e bradicardizzante della somministrazione cronica di clonidina può essere temporaneamente attenuato dalla somministrazione endovenosa di naloxone. Pertanto è necessario monitorare attentamente la pressione del sangue.

È stata riportata grave ipertensione in caso di somministrazione di naloxone cloridrato in presenza di coma dovuta a sovradosaggio di clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per il naloxone cloridrato sono disponibili dati clinici insufficienti relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il medicinale non deve essere somministrato durante la gravidanza se non

strettamente necessario. Il naloxone cloridrato può causare sintomi da astinenza nel neonato (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se il naloxone cloridrato passi nel latte materno e non è stato stabilito se i bambini allattati al seno subiscano gli effetti del naloxone cloridrato. Si raccomanda pertanto di evitare di allattare per 24 ore dopo il trattamento.

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

I pazienti a cui sia stato somministrato naloxone cloridrato per invertire gli effetti degli oppiacei devono essere avvisati di non guidare veicoli, usare macchinari o impegnarsi in altre attività che richiedano sforzi fisici o mentali per almeno 24 ore, dal momento che l'effetto degli oppiacei può ripresentarsi.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del naloxone organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Per la frequenza degli effetti indesiderati si utilizza la seguente terminologia:

Molto comune: $\geq 1/10$;

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Reazione allergica (orticaria, rinite, dispnea, edema di Quincke), shock anafilattico

Patologie endocrine

Non noto: Aumento dei livelli dell'ormone della crescita quando somministrato a dosi da 0,3 a 4 mg/kg

Disturbi psichiatrici

Agitazione, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: Vertigini, cefalea

Non comune: Tremore, sudorazione

Raro: Convulsioni, tensione

Raramente si sono manifestate convulsioni a seguito di somministrazione di naloxone cloridrato, anche se non si è potuta accertare una correlazione causale con il farmaco. Nell'uso post-operatorio, il dosaggio superiore a quello raccomandato può provocare comparsa di tensione.

Non noto: Parestesie. Deficit della memoria con dosi da 0,3 a 4 mg/kg.

Patologie cardiache

Comune: Tachicardia

Non comune: Aritmia, bradicardia

Molto raro: Fibrillazione, arresto cardiaco

Patologie vascolari

Comune: Ipotensione, ipertensione

Si sono manifestate ipotensione, ipertensione e aritmia cardiaca (tra cui tachicardia ventricolare e fibrillazione) con uso post-operatorio di naloxone cloridrato. Effetti avversi cardiovascolari si sono

verificati con maggiore frequenza in pazienti post-operatori con malattia cardiovascolare pre-esistente o che avevano assunto altri farmaci che producono analoghi effetti indesiderati a livello cardiovascolare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: Edema polmonare

In caso d'uso postoperatorio di naloxone cloridrato si è manifestato anche edema polmonare.

Non noto: Dispnea, ipossia e depressione respiratoria. Iperventilazione a dosi da 0,3 a 4 mg/kg.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea

Comune: Vomito

Non comune: Diarrea, secchezza della bocca

Non noto: Disfagia

Sono stati riferiti nausea e vomito in pazienti postoperatori che hanno assunto dosi più elevate di quelle raccomandate. Non è tuttavia stata accertata alcuna relazione causale con il farmaco e i sintomi possono essere segnali di un'eccessiva rapidità dell'azione antagonista dell'effetto degli oppiacei.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: Eritema multiforme

È stato segnalato un caso di eritema multiforme, scomparso immediatamente dopo la sospensione del naloxone cloridrato.

Non noto: Sudorazione, vampate di calore e arrossamento

Patologie renali e urinarie

Non noto: Stimolo alla minzione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Dolore postoperatorio

Non comune: Irritazione della parete vascolare (dopo somministrazione endovenosa); infiammazione e irritazione locale (dopo somministrazione intramuscolare).

Nell'uso post-operatorio, il dosaggio superiore a quello raccomandato può provocare la ricomparsa del dolore.

Una rapida inversione dell'effetto oppiaceo può indurre iperventilazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In considerazione dell'indicazione e dell'ampio margine terapeutico non si prevede sovradosaggio. Singole dosi di 10 mg di naloxone cloridrato somministrato per via endovenosa sono state ben tollerate senza nessun effetto indesiderato o variazioni dei valori di laboratorio. Nell'uso post-operatorio, il dosaggio superiore a quello raccomandato può provocare la ricomparsa del dolore e della tensione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonista oppioide, codice ATC: V03AB15

Il naloxone è una molecola di sintesi derivata dall'ossimorfone sostituito con un gruppo allilico a livello dell'atomo di azoto in posizione 17.

Il naloxone è un antagonista competitivo degli oppioidi a livello di tutti i siti recettoriali (μ , κ , σ). Al contrario degli altri antagonisti oppioidi, il naloxone è completamente privo di una qualsiasi azione agonista (antagonismo puro) e pertanto, in assenza di agenti oppioidi, non presenta alcun effetto tipico di questi ultimi come depressione respiratoria, sedazione, analgesia e miosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione per via endovenosa, l'attività del naloxone generalmente è evidente dopo 2 minuti. La comparsa dell'attività farmacologica è lievemente rallentata se il medicinale viene somministrato per via sottocutanea o intramuscolare. La durata dell'attività è dose-dipendente e correlata alla via di somministrazione; gli effetti farmacologici sono comunque più prolungati dopo somministrazione per via intramuscolare rispetto a quelli ottenibili per via endovenosa.

Distribuzione

Il naloxone ha una elevata liposolubilità e si distribuisce rapidamente nell'organismo. Si raggiungono elevate concentrazioni nell'encefalo, nel rene, nel polmone, nel cuore e nella muscolatura scheletrica.

Nei neonati o nei bambini prematuri, il volume di distribuzione va da 1,8 a 3,5 l/kg.

Metabolismo

Il naloxone è rapidamente metabolizzato nel fegato tramite coniugazione con acido glucuronico.

Escrezione

L'escrezione del naloxone avviene per via renale.

Emivita: 2,5-3,5 ore per i neonati.

Gli effetti sull'insufficienza epatica e renale sul metabolismo e la distribuzione del naloxone non sono stati studiati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e a dosi ripetute.

Il naloxone cloridrato è risultato debolmente positivo nei test di Ames di mutagenesi e nelle prove in vitro di aberrazione cromosomica in linfociti umani, e si è rivelato negativo nel test in vitro V79-HGPRT di mutagenesi su cellule di criceto cinese e in uno studio in vivo di aberrazione cromosomica nel midollo osseo di ratto.

A tutt'oggi non sono ancora stati condotti studi volti a determinare il potenziale cancerogeno del naloxone cloridrato.

Sono state osservate variazioni dose-dipendenti della velocità di sviluppo neurocomportamentale postnatale e riscontri cerebrali anomali nel ratto dopo esposizione in utero. Sono stati inoltre descritti incrementi della mortalità neonatale e riduzione del peso corporeo nel ratto a seguito di esposizione in tarda fase di gestazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il naloxone non deve essere miscelato con soluzioni alcaline.

In particolare, il naloxone non deve essere somministrato per via endovenosa insieme a bisolfiti, metabisolfiti, anioni ad alto peso molecolare, anioni a lunga catena.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare condizione di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro giallo contenente 1 ml di soluzione;

confezioni da 1 fiala e da 10 fiale, confezioni ospedaliere da 50 e da 100 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l., via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 fiala AIC n. 030068047

10 fiale AIC n. 030068050

50 fiale AIC n. 030068062

100 fiale AIC n. 030068074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: dicembre 1993

Data del rinnovo più recente: giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 ottobre 2017