

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Naltrexone Accord Healthcare 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50,00 mg di naltrexone cloridrato.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 192,85 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film di colore giallo, ovali, biconvesse, con linea di incisione su un lato e lisce sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per uso come terapia addizionale, come parte di un programma di trattamento completo che includa una consulenza psicologica, per favorire il mantenimento dell'astinenza in pazienti disintossicati con pregressa dipendenza da oppiacei (vedere Paragrafi 4.2 e 4.4) e dipendenza da alcool.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli adulti

Il trattamento con naltrexone deve essere iniziato e controllato da un medico qualificato.

La dose iniziale di naltrexone cloridrato da somministrare al paziente dipendente da oppiacei è di 25 mg (mezza compressa), seguita dalla consueta dose di una compressa al giorno (50 mg di naltrexone cloridrato).

Se si salta una dose, assumere una compressa al giorno ogni giorno fino alla somministrazione della successiva dose regolare.

Il naltrexone somministrato a soggetti dipendenti da oppiacei può causare sintomi di astinenza potenzialmente letali. I pazienti in cui si sospetti l'uso di oppiacei o la dipendenza da oppiacei devono sottoporsi al test di provocazione con naloxone (vedere Paragrafo 4.4), salvo che sia possibile verificare che il paziente non assume oppiacei da 7-10 giorni (esame delle urine) prima dell'inizio del trattamento con naltrexone.

Poiché la terapia con naltrexone è una terapia di supporto e la completa remissione dalla dipendenza da oppiacei varia individualmente da paziente a paziente, non può essere indicata alcuna durata standard del trattamento. Deve essere considerato un periodo iniziale di terapia di tre mesi. Tuttavia, si può rendere necessaria una somministrazione prolungata.

La dose consigliata per favorire il mantenimento dell'astinenza in soggetti dipendenti da alcool è di 50 mg al giorno (1 compressa).

Poiché la terapia con naltrexone cloridrato è una terapia di supporto e la completa remissione dalla dipendenza da alcool varia individualmente da paziente a paziente, non può essere indicata alcuna durata standard del trattamento. Deve essere considerato un periodo iniziale di terapia di tre mesi. Tuttavia, si può rendere necessaria una somministrazione prolungata.

Per migliorare l'aderenza del paziente al regime terapeutico, il dosaggio può essere modificato adottando il seguente schema di somministrazione di tre volte la settimana: somministrazione di 2 compresse (100 mg di naltrexone cloridrato) il lunedì ed il mercoledì e di 3 compresse (150 mg di naltrexone cloridrato) il venerdì.

Uso nei bambini e negli adolescenti (<18 anni)

Il naltrexone non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati clinici relativi a questo gruppo di età. Non è stato stabilito un impiego sicuro nei bambini.

Uso negli anziani

Non vi sono dati sufficienti sulla sicurezza ed efficacia del naltrexone per questa indicazione nei pazienti anziani.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al naltrexone cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere Paragrafo 6).
- Insufficienza renale grave.
- Insufficienza epatica grave.
- Epatite acuta.
- Pazienti in fase di dipendenza e abuso da oppiacei, poiché può insorgere una sindrome acuta da astinenza.
- Positività al test di screening per gli oppiacei o dopo fallimento del test di provocazione con naloxone.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Conformemente alle linee guida nazionali, la terapia deve essere iniziata e controllata da un medico esperto nel trattamento di pazienti dipendenti da oppiacei e pazienti dipendenti da alcool.

L'assunzione di oppiacei ad alto dosaggio, in concomitanza con il trattamento con naltrexone, può causare un'intossicazione da oppiacei potenzialmente letale con insufficienza respiratoria e circolatoria.

Se il naltrexone è somministrato a pazienti dipendenti da oppiacei, può insorgere rapidamente una sindrome da astinenza. I primi sintomi possono insorgere entro 5 minuti e durare fino a 48 ore. Il trattamento dei sintomi di astinenza è sintomatico.

Non è raro che i soggetti che abusano di alcool presentano segni di alterata funzionalità epatica. Alterazioni dei test di funzionalità epatica sono stati riferiti in pazienti obesi ed anziani che assumevano naltrexone a dosi più elevate di quelle consigliate (fino a 300 mg/die). La funzionalità epatica deve essere controllata sia prima che durante il trattamento. Particolare attenzione si impone nei pazienti con livelli sierici degli enzimi epatici che superano tre volte il valore normale e nei pazienti con insufficienza renale.

I pazienti devono essere avvertiti sull'uso concomitante di oppiacei (ad es., oppiacei nei preparati contro la tosse, oppiacei nei preparati per il trattamento sintomatico del raffreddore od oppiacei contenuti negli antidiarroidici, ecc.) durante il trattamento con naltrexone (vedere Paragrafo 4.3).

Se il paziente necessita di un trattamento con oppiacei, ad es. analgesia o anestesia con oppiacei in situazioni di emergenza, la dose necessaria può essere superiore al normale. In questi casi, la depressione respiratoria e gli effetti circolatori saranno più profondi e prolungati. Inoltre, i sintomi connessi con il rilascio di istamina (eccessiva sudorazione, prurito ed altre manifestazioni a carico della cute e delle membrane mucose) possono manifestarsi con maggiore facilità. In tali situazioni, il paziente richiede attenzione e cure specifiche.

Durante il trattamento con naltrexone, le condizioni dolorose devono essere trattate unicamente con analgesici non oppiacei.

I pazienti devono essere avvertiti del fatto che dosi superiori di oppiacei per contrastare il blocco indotto dal farmaco possono provocare, dopo la sospensione del naltrexone, un sovradosaggio acuto da oppiacei, con possibile esito fatale.

Dopo il trattamento con naltrexone, i pazienti potrebbero essere più sensibili ai medicinali contenenti oppiacei.

I pazienti in cui si sospetti l'uso di oppiacei o la dipendenza da oppiacei devono sottoporsi al test di provocazione con naloxone, salvo che sia possibile verificare che il paziente non assume oppiacei da 7-10 giorni (esame delle urine) prima dell'inizio del trattamento con naltrexone.

Una sindrome di astinenza precipitata dal naloxone sarà di durata minore rispetto a quella precipitata dal naltrexone.

Si consiglia la procedura seguente:

Provocazione per via endovenosa

- iniezione endovenosa di 0,2 mg di naloxone;
- se, dopo 30 secondi, non insorgono reazioni avverse, può essere somministrata un'ulteriore iniezione endovenosa di 0,6 mg di naloxone;
- il paziente deve essere tenuto sotto osservazione continua per 30 minuti al fine di rilevare eventuali segni di sindrome da astinenza.

In caso di insorgenza di sintomi di astinenza, la terapia con naltrexone non deve essere intrapresa. Se il risultato del test è negativo, il trattamento può essere iniziato. In caso di dubbio circa l'assunzione di oppiacei da parte del paziente, il test di provocazione può essere ripetuto con la dose di 1,6 mg. Se, successivamente, non insorgono reazioni, è possibile somministrare al paziente 25 mg di naltrexone cloridrato.

Un test di provocazione con naloxone cloridrato non deve essere eseguito nei pazienti con sintomi di astinenza clinicamente evidenti o, in ogni caso, in presenza di un esame delle urine positivo per gli oppiacei.

Il naltrexone è estesamente metabolizzato a livello epatico ed escreto in prevalenza con le urine. Pertanto, occorre cautela nella somministrazione del medicinale a pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o renale. I test di funzionalità epatica dovrebbero essere eseguiti sia prima che durante il trattamento.

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Attualmente, l'esperienza clinica ed i dati sperimentali concernenti l'effetto del naltrexone sulla farmacocinetica di altre sostanze sono limitati. Il trattamento concomitante di naltrexone ed altri medicinali deve essere effettuato con cautela e seguito attentamente.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che né naltrexone né il suo principale metabolita, il 6-beta-naltrexolo, sono metabolizzati attraverso gli enzimi CYP450 umani. Di conseguenza, è improbabile che la farmacocinetica del naltrexone sia modificata dai farmaci che inibiscono gli enzimi del citocromo P450.

Un caso di letargia e sonnolenza è stato riferito dopo l'uso concomitante di naltrexone e tioridazina.

I dati di uno studio di sicurezza e tollerabilità della co-somministrazione di naltrexone ed acamprosato in soggetti dipendenti da alcool, che non chiedevano di essere sottoposti a trattamento, hanno dimostrato che la somministrazione di naltrexone aumentava significativamente la concentrazione plasmatica di acamprosato. Non è stata studiata l'interazione con altre sostanze psicofarmacologiche (disulfiram, amitriptilina, doxepina, litio, clozapina, benzodiazepine).

Finora non sono state descritte interazioni tra cocaina e naltrexone cloridrato.

Non sono note interazioni tra naltrexone ed alcool.

Per le interazioni con i farmaci contenenti oppiacei, vedere Paragrafo 4.4.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di naltrexone cloridrato in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Paragrafo 5.3). Tuttavia i dati di questi studi non sono sufficienti per stabilire una rilevanza clinica. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Il naltrexone deve essere somministrato in gravidanza soltanto quando, a giudizio del medico curante, i potenziali benefici superano il possibile rischio.

Allattamento

Non vi sono dati clinici sull'uso di naltrexone HCl durante l'allattamento. Non è noto se il naltrexone o il 6-beta-naltrexolo viene escreto nel latte materno. Si sconsiglia l'allattamento al seno durante il trattamento.

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

Il naltrexone altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono classificati per sistemi ed organi ed in base alla loro frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Molto comune ($\geq 1/10$):

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Sintomo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
	Disturbi del sonno
	Irrequietezza
	Nervosismo
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale
	Crampi addominali
	Nausea
	Tendenza al vomito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore articolare e muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Debolezza

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Sintomo
Patologie del sistema nervoso	Sete
	Capogiri
	Brividi
	Aumento della sudorazione
	Vertigini
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore toracico
Patologie gastrointestinali	Diarrea
	Stipsi
Patologie renali ed urinarie	Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Rash</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Inappetenza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Eiaculazione ritardata
	Diminuzione della potenza sessuale
Disturbi psichiatrici	Ansia
	Aumento dell'energia
	Senso di abbattimento
	Irritabilità
	Variabilità del tono dell'umore

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Nessun effetto indesiderato rientra in questa categoria.

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$):

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Sintomo
Patologie del sistema nervoso	Disturbi del linguaggio
Patologie gastrointestinali	Disturbi epatici
Disturbi psichiatrici	Depressione
	Idee suicide
	Tentato suicidio

Molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Sintomo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Porpora trombocitopenica idiopatica
Patologie del sistema nervoso	Tremore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema
Disturbi psichiatrici	Agitazione
	Euforia
	Allucinazione

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

- L'esperienza clinica con il sovradosaggio da naltrexone nei pazienti è limitata.
- Non vi sono state evidenze di tossicità in volontari che hanno assunto 800 mg/die per sette giorni.

Trattamento

- In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati e trattati in maniera sintomatica in un ambiente strettamente controllato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per il sistema nervoso; farmaci utilizzati nei disturbi da dipendenza

Codice ATC: N07BB04

Il naltrexone è un antagonista specifico degli oppiacei che ha soltanto una minima attività agonista. 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 e blocca l'accesso agli oppioidi esogeni somministrati.

Il trattamento con naltrexone non induce dipendenza fisica o mentale. Non si osserva tolleranza all'effetto di antagonizzazione degli oppiacei.

Naltrexone Accord Healthcare 50 mg compresse rivestite con film riduce il rischio di recidiva e mantiene l'astinenza dagli oppiacei.

Naltrexone Accord Healthcare 50 mg compresse rivestite con film non è una terapia di avversione e non causa reazioni dopo l'assunzione di oppiacei. Di conseguenza, non causa una reazione disulfiram-simile.

Il meccanismo d'azione del naltrexone nell'alcolismo non è ancora completamente chiaro, tuttavia si sospetta un ruolo importante dell'interazione con il sistema degli oppioidi endogeni. È stato ipotizzato che l'assunzione di alcool nell'uomo sia potenziata dalla stimolazione del sistema degli oppioidi endogeni indotta dall'alcool.

Il naltrexone non è una terapia di avversione e non causa una reazione negativa disulfiram-simile quando viene ingerito alcool.

L'effetto più rilevante del trattamento con naltrexone in pazienti dipendenti da alcool sembra essere una riduzione del rischio di recidiva totale con assunzione smodata ed incontrollata di alcool dopo il consumo di una quantità limitata di alcool.

Ciò fornisce al paziente una "seconda opportunità" di sfuggire ai meccanismi di una recidiva totale, che altrimenti si potenziano a vicenda, con perdita totale di controllo. Inoltre, il naltrexone sembra avere effetto sul *craving* primario, in quanto non ha effetto di rinforzo in caso di consumo isolato di quantità limitate di alcool.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Subisce un effetto di "primo passaggio epatico" e la concentrazione plasmatica di picco viene raggiunta entro circa un'ora.

Il naltrexone viene idrossilato a livello epatico essenzialmente a 6-beta-naltrexolo, il principale metabolita attivo, e, in misura minore, a 2-idrossi-3-metossi-6-beta-naltrexolo.

L'emivita plasmatica del naltrexone è di circa 4 ore, la concentrazione plasmatica media è di 8,55 mg/ml ed il legame alle proteine plasmatiche è del 21%. L'emivita plasmatica del 6-beta-naltrexolo è di 13 ore.

Il medicinale è escreto prevalentemente per via renale. Circa il 60% della dose orale è escreta entro 48 ore come 6-beta-naltrexolo glucuronato e naltrexone.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e

potenziale cancerogeno. Vi sono, tuttavia, alcune evidenze di epatotossicità con l'incremento della dose, poiché aumenti reversibili degli enzimi epatici sono stati riscontrati nell'uomo dopo dosi terapeutiche e più elevate (vedere Paragrafi 4.4 e 4.8).

Il naltrexone (100 mg/kg, circa 140 volte la dose terapeutica nell'uomo) ha causato un aumento significativo di pseudo-gravidanze nel ratto. Si è inoltre verificata una riduzione della percentuale di gravidanze nelle femmine di ratto accoppiate. Non è noto il significato di queste osservazioni per la fertilità umana.

Il naltrexone somministrato a dosi di circa 140 volte la dose terapeutica nell'uomo si è dimostrato in grado di esercitare un effetto embriocida nel ratto e nel coniglio. Questo effetto nei ratti è stato dimostrato a dosi di 100 mg/kg di naltrexone somministrate prima e durante la gestazione e nei conigli a dosi di 60 mg/kg di naltrexone somministrate durante il periodo dell'organogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Polisorbato 80 (E433)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Naltrexone Accord Healthcare 50 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister bianco opaco in PVC/PE/Aclar-Al e in blister in Al-Al contenenti 7, 14, 28, 30, 50 e 56 compresse.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040955015 “50 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/PE/PCTFE/AL

040955027 “50 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PE/PCTFE/AL

040955039 “50 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PCTFE/AL

040955041 “50 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PCTFE/AL

040955054 “50 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PE/PCTFE/AL

040955066 “50 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL

040955078 “50 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister AL/AL

040955080 “50 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister AL/AL

040955092 “50 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister AL/AL

040955104 “50 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PE/PCTFE/AL

040955116 “50 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister AL/AL

040955128 “50 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco