

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANTAXONE 50 mg capsule rigide  
ANTAXONE 50 mg/10 ml soluzione orale  
ANTAXONE 100 mg/20 ml soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*ANTAXONE 50 mg capsule rigide*

Una capsula contiene:

Principio attivo: Naltrexone cloridrato mg 50

Eccipiente con effetti noti: lattosio

*ANTAXONE 50 mg/10 ml soluzione orale*

Un contenitore contiene:

Principio attivo: Naltrexone cloridrato mg 50

Eccipienti con effetti noti: para-idrossi benzoati, sorbitolo, etanolo (contenuto nell'aroma), glucosio (contenuto nell'aroma)

*ANTAXONE 100 mg/20 ml soluzione orale*

Un contenitore contiene:

Principio attivo: Naltrexone cloridrato mg 100

Eccipienti con effetti noti: para-idrossi benzoati, sorbitolo, etanolo (contenuto nell'aroma), glucosio (contenuto nell'aroma)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide; Soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ANTAXONE consente di bloccare gli effetti farmacologici dagli oppiacei somministrati per via esogena, favorendo così il mantenimento della non dipendenza da oppiacei in individui disintossicati ex-tossicodipendenti.

Non esistono dati che dimostrino un indiscutibile effetto benefico di ANTAXONE sui tassi di recidiva fra individui disintossicati e precedentemente dipendenti da oppiacei.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Il trattamento con ANTAXONE andrà iniziato nei centri clinici specializzati nel trattamento della tossicodipendenza e andrà poi proseguito sotto lo stretto controllo dei medici addetti a tali centri.**

**Inizio della terapia:**

1. Non iniziare il trattamento fino a che il paziente non si sia astenuto da assumere stupefacenti per 7-10 giorni. Le dichiarazioni del paziente che sostiene di essersi astenuto dall'uso di oppiacei dovranno essere verificate mediante analisi delle urine. Il paziente non dovrà presentare sintomatologia da astinenza, né riferire sintomi da crisi di astinenza.
2. Sottoporre il paziente al test del naloxone.

*Test del Naloxone*

- Test di provocazione per via endovenosa: somministrare 0,2 mg di naloxone per via endovenosa. Se dopo 30 secondi non si manifestano reazioni avverse, somministrare un'altra dose di 0,6 mg di naloxone. Continuare ad osservare i pazienti per almeno 20 minuti per verificare l'insorgenza di segni di crisi d'astinenza
- Test di provocazione per via sottocutanea: somministrare 0,8 mg di naloxone per via sottocutanea. Osservare il paziente per almeno 20 minuti per verificare eventuali segni e sintomi di crisi di astinenza

Se dopo tale prova si osservassero segni di astinenza, rinunciare al trattamento con ANTAXONE.

Il test del naloxone deve essere ripetuto dopo 24 ore. In questo caso, il test dovrebbe essere ripetuto con 1,6 mg di naloxone. **NON INZIARE NESSUNA TERAPIA FINO A CHE IL TEST DEL NALOXONE NON RISULTERA' NEGATIVO.** Il test del naloxone **non** deve essere eseguito su pazienti che presentino segni o sintomi di astinenza da oppiacei, né su pazienti le cui urine contengano oppiacei (vedere paragrafo 4.3).

3. Il trattamento dovrà iniziare con cautela, aumentando lentamente la dose di ANTAXONE somministrata. Lo si potrà fare somministrando inizialmente 20-25 mg di ANTAXONE e tenendo quindi il paziente sotto osservazione per un'ora. Se non si verificheranno segni di astinenza, si potrà somministrare al paziente il resto della dose giornaliera.

**Terapia di mantenimento:** Dopo che il paziente ha superato la fase di induzione con ANTAXONE, saranno sufficienti 50 mg ogni 24 ore per mantenere un *adeguato* blocco dell'azione degli oppiacei somministrati per via parenterale (cioè questa dose bloccherà l'effetto di un bolo di 25 mg di eroina iniettata per via endovenosa). In alternativa si potrà ricorrere ad una posologia più flessibile. In questo modo si potrà somministrare ai pazienti 50 mg di ANTAXONE durante i primi 5 giorni della settimana e una dose di 100 mg il sabato. Oppure i pazienti potranno ricevere 100 mg a giorni alterni, o anche 150 mg un giorno su tre. Benché il grado di blocco degli oppiacei possa risultare relativamente ridotto dall'uso di dosi più elevate a intervalli più distanziati, la somministrazione ogni 48-72 ore potrebbe migliorare l'accettazione da parte del paziente.

Alcuni studi clinici pubblicati in letteratura hanno utilizzato la seguente posologia: 100 mg il lunedì, 100 mg il mercoledì e 150 mg il venerdì. Questa posologia si è dimostrata

accettabile per molti pazienti che sono riusciti a mantenersi in stato di disassuefazione per tempi adeguati.

Si raccomanda di non eccedere la dose raccomandata di 150 mg al giorno poiché è stata osservata una maggiore incidenza di effetti secondari.

L'impiego della soluzione orale è particolarmente indicato nel trattamento di pazienti che tendano a simulare l'ingestione del farmaco nella forma capsule.

**Anziani:** La sicurezza di impiego del prodotto durante il trattamento della dipendenza da oppiacei negli anziani non è stata stabilita.

**Popolazione pediatrica:** ANTAXONE non è raccomandato nei soggetti minori di 18 anni. La sicurezza d'impiego nei soggetti minori non è stata stabilita.

#### 4.3 Controindicazioni

ANTAXONE è controindicato:

- in pazienti che assumono medicinali contenenti oppiacei (vedere paragrafo 4.5).
- in pazienti dipendenti da oppiacei.
- in pazienti in crisi di astinenza da oppiacei.
- in pazienti che non abbiano superato il test del naloxone (*cioè pazienti positivi al test del naloxone*) (vedere paragrafo 4.2).
- in pazienti che presentino un reperto urinario positivo per gli oppiacei.
- in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Non è stata accertata l'eventuale sensibilità crociata con il naloxone o altri oppiacei fenantrenici.
- in pazienti con epatite acuta o insufficienza epatica.
- in pazienti con grave insufficienza renale.
- In combinazione con metadone (vedere paragrafo 4.5)
- in pazienti in età pediatrica (vedere paragrafo 4.4)

Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La terapia con Naltrexone deve essere iniziata e supervisionata da un medico specializzato nel trattamento di pazienti dipendenti da oppiacei.

Poiché ANTAXONE è prevalentemente metabolizzato dal fegato ed escreto nelle urine è richiesta cautela nella somministrazione del medicinale in pazienti con compromessa funzionalità renale ed epatica.

**Epatotossicità: a dosi elevate e prolungate ANTAXONE può causare danni al fegato.**

**Prima di prescrivere una terapia con ANTAXONE, il medico dovrà accertare la presenza di lesioni o malattie epatiche subcliniche. Nei pazienti con malattia epatica meno grave o la cui anamnesi presenti episodi recenti di malattia**

**epatica, l'opportunità dell' utilizzazione deve essere considerata con estrema cautela in considerazione della potenziale epatotossicità.**

**La dimostrazione della epatotossicità di ANTAXONE non è stata evidenziata nel corso di specifici studi che prevedevano l'impiego del prodotto alle dosi raccomandate per il blocco degli oppiacei, e nei quali i cambiamenti dei livelli serici degli enzimi epatici osservati erano simili a quelli presenti a livello di base nella popolazione studiata.**

**Tuttavia il margine di separazione tra le dosi epatotossiche e quelle apparentemente sicure sembra essere di cinque volte o meno.**

**Tests di laboratorio:** prima di iniziare una terapia con ANTAXONE, e in seguito periodicamente, si dovranno eseguire analisi di laboratorio per individuare eventuali lesioni epatiche.

E' fondamentale sottoporre periodicamente i pazienti ad idonee analisi cliniche dopo l'inizio della terapia per individuare il più precocemente possibile un eventuale danno epatico indotto da ANTAXONE. Durante i primi sei mesi si raccomandano esami mensili, con impiego degli idonei tests per l'identificazione di eventuali danni epatici. In seguito ci si affiderà al giudizio clinico per stabilire la frequenza dei controlli di laboratorio.

Alterazioni dei test di funzionalità epatica sono state riportate nei pazienti obesi e negli anziani che assumono naltrexone e che non hanno una storia di abuso di farmaci. Tests di funzionalità epatica devono essere effettuati sia prima che durante il trattamento.

In pazienti dipendenti da oppiacei ANTAXONE può far precipitare una sindrome di astinenza; i segni ed i sintomi possono manifestarsi entro i primi cinque minuti e durare fino a 48 ore. Il trattamento deve essere sintomatico e può includere la somministrazione di oppiacei.

Il test del naloxone è raccomandato per identificare l'utilizzo di oppiacei; una sindrome di astinenza precipitata dal naloxone cloridrato sarà di più breve durata rispetto ad una precipitata da ANTAXONE.

Il test del naloxone non deve essere effettuato nei pazienti con sintomi di astinenza clinicamente significativi e nei pazienti positivi al test degli oppiacei nelle urine.

Il trattamento con naltrexone deve iniziare solo quando gli oppiacei sono stati interrotti per un periodo di tempo sufficiente (da 5 a 7 giorni per l'eroina e almeno 10 giorni per il metadone).

**Induzione indesiderata della crisi di astinenza:** Per evitare il manifestarsi di una crisi di astinenza o l'aggravamento di una sindrome subclinica di astinenza preesistente, i pazienti non devono assumere oppiacei per un minimo di 7-10 giorni prima di iniziare la terapia con ANTAXONE. Poiché la non evidenza di oppiacei nelle urine non è generalmente una prova sufficiente che il paziente sia disintossicato, si dovrà effettuare il test del

naloxone per escludere la possibilità di provocare una crisi di astinenza a seguito della somministrazione di ANTAXONE.

### **Autosomministrazione di oppioidi**

***I pazienti devono essere informati delle gravi conseguenze di un tentativo di superare il blocco degli oppiacei.***

Anche se ANTAXONE è un potente antagonista, con un effetto farmacologico prolungato (da 24 a 72 ore), il blocco dei recettori oppiacei è comunque sormontabile. Questo può essere utile nei pazienti che avessero bisogno di analgesia. Tuttavia costituisce un rischio potenziale per gli individui che cercassero, da soli, di superare il blocco recettoriale assumendo dosi elevate di oppiacei esogeni. In effetti qualsiasi tentativo da parte del paziente di superare l'antagonismo assumendo oppiacei è molto pericoloso e può condurre a una intossicazione fatale.

Tale evento può insorgere in quanto la concentrazione plasmatica degli oppiacei, raggiunta immediatamente dopo una somministrazione acuta, può essere sufficiente per superare il blocco competitivo del recettore. Di conseguenza il paziente può trovarsi in breve tempo in pericolo di vita a causa della intossicazione da oppiacei (arresto respiratorio, collasso circolatorio). Inoltre, anche quantità minime di oppiacei esogeni possono risultare pericolose se assunte secondo modalità e in quantità sufficienti da persistere nell'organismo più a lungo delle concentrazioni efficaci di naltrexone e dei suoi metaboliti (cioè dopo un periodo di tempo relativamente lungo dall'ultima assunzione di naltrexone).

**Come intervenire quando è necessario superare il blocco da ANTAXONE:** In una situazione di emergenza che richieda analgesia inducibile soltanto con oppiacei, la quantità necessaria potrà essere superiore alla norma e pertanto la depressione respiratoria che ne conseguirà potrà essere più profonda e più prolungata. I lavori clinici controllati non hanno consentito la messa a punto di alcun metodo per rendere reversibile l'eventuale sovradosaggio indotto. Di conseguenza, in tali circostanze si dovrà preferire un analgesico ad azione rapida che minimizzi la depressione respiratoria. La quantità di analgesico somministrato dovrà essere calcolata in funzione delle necessità del singolo paziente.

Possono inoltre verificarsi effetti collaterali non mediati dal recettore per gli oppiacei (per esempio, edema facciale, prurito, eritema generalizzato) probabilmente attribuibili a liberazione di istamina.

Indipendentemente dal farmaco prescelto per far regredire il blocco indotto da ANTAXONE il paziente deve essere seguito attentamente da personale addestrato e in ambiente ospedaliero.

**Come intervenire quando ANTAXONE provoca accidentalmente una crisi di astinenza:** Sono stati riferiti casi di gravi sindromi di astinenza provocate da ingestione accidentale di ANTAXONE in individui tossicodipendenti da oppiacei. I sintomi sono generalmente comparsi entro cinque minuti dall'assunzione di ANTAXONE e sono durati in alcuni casi fino a 48 ore. Si sono manifestate alterazioni dello stato mentale, come confusione, sonnolenza e allucinazioni visive. Per compensare le perdite idriche dovute a

vomito e diarrea, si è resa necessaria la somministrazione di fluidi per via endovenosa. In tutti i casi i pazienti sono stati seguiti attentamente ed è stata instaurata una idonea terapia per far fronte alle esigenze individuali.

In caso di concomitante uso di naltrexone ed oppiacei (es. oppiacei contenuti nelle preparazioni per la tosse, per il trattamento dei sintomi del raffreddore o per il trattamento della diarrea ecc.) usare cautela (vedere paragrafo 4.5).

ANTAXONE viene prescritto nell'ambito della terapia globale per il trattamento della farmacodipendenza. Il paziente deve portare con sé un documento che segnali al personale medico il fatto che sta seguendo una terapia con ANTAXONE. Il medico potrà fornire a questo scopo un tesserino, che il paziente dovrà portare con sé per avere la sicurezza di venire curato adeguatamente in caso d'emergenza. Prima di sottoporsi a cure mediche è indispensabile informare il medico curante che si sta seguendo una terapia con ANTAXONE. Attenersi alle istruzioni del medico per l'assunzione di ANTAXONE. L'auto-somministrazione di eroina o qualsiasi altra droga oppioide in piccole dosi non produrrà alcun effetto euforizzante, **mentre a dosi elevate può condurre a morte o produrre un grave danno, per esempio il coma.**

***Suicidio:*** è noto che il rischio di suicidio è maggiore nel caso dei pazienti che abusano di sostanze, con o senza concomitante depressione. Il trattamento con Antaxone non elimina il rischio di suicidio.

**Popolazione pediatrica:** La sicurezza di ANTAXONE nei soggetti minori di 18 anni non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

ANTAXONE 50 mg capsule rigide contiene Lattosio

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

*ANTAXONE 50 mg/10 ml soluzione orale e ANTAXONE 100 mg/20 ml soluzione orale contengono:*

- para-idrossi-benzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- sorbitolo (7 g per ogni contenitore di Antaxone 100 mg/20 ml e 3,5 g per ogni contenitore di Antaxone 50 mg/10 ml). L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

- 12,4 mg di alcol (etanolo) in 10 ml (0,01% p/v). La quantità in 10 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.
- glucosio. I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

Attualmente le esperienze cliniche ed i dati sperimentali sull'effetto del naltrexone sulla farmacocinetica di altre sostanze sono limitati. Il concomitante uso di naltrexone ed altri medicinali deve essere condotto con cautela e deve essere seguito attentamente. Non sono stati condotti studi di interazione.

Gli studi in vitro hanno mostrato che né il naltrexone e né il suo principale metabolita 6- $\beta$ -naltrexolo sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450. Pertanto è improbabile che la farmacocinetica del naltrexone venga influenzata dai farmaci inibitori degli enzimi del citocromo P450.

*Associazioni non raccomandate:* oppiacei (analgesici, preparati contro la tosse, trattamenti sostitutivi), antipertensivi centrali (alfa-metildopa).

I pazienti trattati con ANTAXONE potrebbero non trarre vantaggio da farmaci contenenti oppiacei, come preparati contro la tosse e il raffreddore, antidiarroici e analgesici. Pertanto, quando possibile, si dovrà ricorrere a farmaci alternativi privi di oppiacei.

La somministrazione concomitante di naltrexone con farmaci contenenti oppiacei deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).

In associazione con il metadone in terapia sostitutiva vi è il rischio di insorgenza di sindrome da astinenza (vedere paragrafo 4.3).

*Associazioni da prendere in considerazione:* barbiturici, benzodiazepine, altri ansiolitici oltre le benzodiazepine (es. meprobamato), ipnotici, sedativi antidepressivi (amitriptilina, dossepina, mianserina, trimipramina), sedativi antistaminici H1, neurolettici (droperidolo), baclofene, talidomide.

L'interazione con altri agenti psicofarmacologici (es. disulfiram, amitriptilina, dossepina, litio, clozapina, benzodiazepine) non è stata studiata.

I dati provenienti da uno studio sulla sicurezza e tollerabilità della co-somministrazione di naltrexone con acamprosato in soggetti alcol-dipendenti non alla ricerca di trattamento, hanno dimostrato che la somministrazione di naltrexone aumenta in modo significativo il livello plasmatico di acamprosato.

In seguito a somministrazione di naltrexone e tioridazina sono stati riportati sonnolenza ed astenia.

Ad oggi non sono stati descritti casi di interazione tra cocaina e naltrexone cloridrato.

Non sono note interazioni tra naltrexone ed alcool.

**Uso pediatrico:** gli studi di interazione sono stati condotti solo su pazienti adulti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** non sono riportati studi adeguati e ben controllati sulle donne in stato di gravidanza, né è stato accertato se ANTAXONE influisca o meno sulla durata del parto. Dati relativi agli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati non sono sufficienti per stabilire una rilevanza clinica. Non è noto il potenziale rischio per l'uomo.

Pertanto ANTAXONE deve essere usato in gravidanza soltanto quando il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** Non sono disponibili dati clinici sull'uso di naltrexone cloridrato durante l'allattamento. Non è noto se ANTAXONE o il 6-β-naltrexolo sia escreto attraverso il latte materno. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con naltrexone.

#### Fertilità

Studi su modelli animali che hanno utilizzato dosi elevate hanno mostrato segni di alterazioni sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Antaxone può influenzare la capacità psichica o mentale necessaria per lo svolgimento delle attività che richiedono particolare attenzione come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi per valutare la capacità di ANTAXONE di bloccare i recettori degli oppiacei si sono rilevate alterazioni della funzionalità epatica e linfocitosi: queste anomalie sono frequenti nelle popolazioni di alcolisti e di drogati che assumono la sostanza oppiacea per via parenterale ed erano comunque presenti agli esami di laboratorio in buona parte dei pazienti già all'inizio del trattamento.

Alcuni studi clinici che prevedevano la somministrazione di naltrexone a dosi cinque volte superiori (fino a 300 mg al giorno) a quelle raccomandate per bloccare i recettori degli oppiacei, hanno evidenziato lesioni epatocellulari in buona parte dei pazienti sottoposti a tali dosi elevate.

Non esistono tuttavia prove che consentano di identificare ANTAXONE (somministrato a qualsiasi dose) come causa di specifici rilevanti effetti indesiderati in pazienti disintossicati.

E' invece essenziale sottolineare che ANTAXONE può precipitare, o aggravare, i segni e i sintomi di astinenza in ogni individuo non completamente disintossicato.

Si riporta di seguito una tabella relativa alla frequenza degli effetti indesiderati:



**Frequenza:** molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse gravi sono rare.

Classificazione e organo sistemica	Effetti indesiderati				
	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )	Molto rari ( $< 1/10000$ )
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia	Porpora trombocitopenica idiopatica	
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito	Appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici	Disturbo del sonno Ansia Nervosismo	Irritabilità Disordini dell'affettività	Disordini della libido, cioè Libido aumentata Libido diminuita Depressione Paranoia Agitazione Stato confusionale Disorientamento Allucinazioni Incubi Sogni anormali	Idea suicida, Tentato suicidio	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Irrequietezza	Vertigini	Tremori Sonnolenza		
Patologie dell'occhio		Lacrimazione aumentata	Visione annebbiata Irritazione oculare Fotofobia Tumefazione degli occhi Dolore oculare Tensione oculare		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Fastidio auricolare Dolore auricolare Tinnitus Vertigini		
Patologie cardiache		Palpitazioni Tachicardia Modifiche dell'ECG			
Patologie vascolari			Flebite Vampate di calore Flushing Fluttuazione della pressione sanguigna		

\* Durante il trattamento può verificarsi un aumento delle transaminasi epatiche. In seguito all'interruzione di ANTAXONE le transaminasi ritornano ai livelli basali nell'arco di alcune settimane.

**Tossicodipendenza e abuso di droga:** ANTAXONE è un antagonista puro degli oppiacei. Non induce dipendenza fisica o psicologica.

Non si conoscono casi di tolleranza all'effetto antagonista sugli oppiacei.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esistono esperienze cliniche di sovradosaggio di ANTAXONE nell'uomo. Uno specifico studio con soggetti che avevano ricevuto 800 mg al giorno di ANTAXONE per un massimo di una settimana non ha mostrato alcun segno di tossicità. In caso di sovradosaggio è consigliabile contattare un centro antiveleni per ottenere le informazioni più aggiornate disponibili.

Considerato che per il momento non si ha alcuna esperienza nel trattamento di casi di sovradosaggio da ANTAXONE, i pazienti devono essere trattati sintomaticamente e seguiti con la massima attenzione.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria Farmacoterapeutica:** Altri farmaci del sistema nervoso, farmaci usati nei disturbi da disassuefazione

**Codice ATC:** N07BB04

ANTAXONE (naltrexone cloridrato) è un antagonista puro degli oppiacei. E' un composto di sintesi congenere dell'ossimorfone, ed è quindi, tecnicamente, un derivato della tebaina. Non ha tuttavia proprietà di agonista oppiaceo. La struttura del naltrexone si distingue da quella dell'ossimorfone in quanto il gruppo metilico sull'atomo di azoto è sostituito da un gruppo ciclopropilmetilico. Attenua considerevolmente, o blocca completamente in maniera reversibile, gli effetti soggettivi degli oppiacei somministrati per via endovenosa. In questo contesto il termine oppiaceo viene usato per descrivere 1) i classici agonisti morfinosimili 2) gli analgesici che possiedono un'attività agonista e antagonista (per esempio, butorfanolo, nalbufina e pentazocina). Se somministrato cronicamente in associazione con la morfina, il naltrexone blocca la dipendenza fisica da morfina e presumibilmente da altri oppiacei.

Il naltrexone non possiede praticamente altre azioni intrinseche oltre alle proprietà bloccanti nei confronti degli oppiacei. Provoca tuttavia una certa costrizione pupillare, attraverso un meccanismo che resta da chiarire.

La somministrazione di naltrexone non provoca fenomeni né di tolleranza né di dipendenza. Nei soggetti fisicamente dipendenti dagli oppiacei, il naltrexone induce la sindrome di astinenza.

Gli studi clinici indicano che 50 mg di naltrexone cloridrato possono bloccare gli effetti farmacologici di 25 mg di eroina, somministrata per via endovenosa, per periodi anche di ventiquattr'ore. Altri dati sembrano indicare che raddoppiando la dose di naltrexone cloridrato si ottiene un blocco per 48 ore, e triplicando la dose di naltrexone cloridrato si ha un blocco per circa 72 ore.

Anche se il meccanismo d'azione non è ancora completamente chiarito, tutti i dati sembrano indicare che il naltrexone blocca gli effetti degli oppiacei attraverso un legame competitivo (con meccanismo analogo alle inibizioni enzimatico-competitive) a livello dei recettori degli oppiacei.

Di conseguenza il blocco prodotto è potenzialmente superabile.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via orale, il naltrexone cloridrato è sottoposto ad un esteso metabolismo epatico (sua principale via metabolica) di "primo passaggio", il 95% circa del farmaco viene convertito in svariati metaboliti.

Si ritiene che il metabolita principale, il 6- $\beta$ -naltrexolo, sia un antagonista puro come il naltrexone cloridrato e possa contribuire al blocco farmacologico dei recettori oppiacei.

Il 2-idrossi-3-metossi-6- $\beta$ -naltrexolo è un metabolita secondario. Il naltrexone cloridrato e i suoi metaboliti sono anche coniugati e danno così luogo alla formazione di altri prodotti metabolici. Il naltrexone cloridrato e i suoi metaboliti sono escreti essenzialmente dal rene, mentre l'escrezione fecale resta una via di eliminazione minore.

L'escrezione urinaria di naltrexone cloridrato non modificato rappresenta meno dell'1% di una dose orale; l'escrezione attraverso la via urinaria del 6- $\beta$ -naltrexolo non modificato e coniugato rappresenta circa il 38% di una dose orale. Il profilo farmacocinetico di naltrexone cloridrato suggerisce che il naltrexone cloridrato e i suoi metaboliti subiscano un passaggio enteroepatico.

Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione massima (T<sub>max</sub>) è di un'ora sia per il naltrexone cloridrato che per il 6- $\beta$ -naltrexolo. I valori medi di emivita (T-1/2) per il naltrexone cloridrato e per il 6- $\beta$ -naltrexolo sono di 3,9 ore e di 12,9 ore rispettivamente. L'emivita media (T-1/2) e il tempo di concentrazione massima (T<sub>max</sub>) per il naltrexone cloridrato e per il 6- $\beta$ -naltrexolo sono indipendenti dalla dose. Il naltrexone cloridrato non si accumula in caso di dosaggio cronico. Come prevedibile, tenuto conto della maggior durata della sua emivita, i livelli plasmatici del 6- $\beta$ -naltrexolo aumentano del 40% durante la somministrazione cronica di naltrexone cloridrato.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi non-clinici sono stati osservati effetti a concentrazioni considerate superiori a quelle massime raggiungibili nell'uomo.

Sono stati condotti studi di tossicità acuta, sub-acuta e cronica di naltrexone sia su roditori che non roditori. Non sono state osservate situazioni anomale.

Nel topo la DL 50 è di  $180 \pm 24$  mg/kg per via endovenosa, di  $570 \pm 19$  mg/kg per via sottocutanea, di  $1100 \pm 96$  mg/kg per via orale; nel ratto la DL 50 è di  $1930 \pm 338$  mg/kg per via sottocutanea e di  $1450 \pm 265$  mg/kg per via orale; nel cane la DL 50 è di 200 mg/kg per via sottocutanea.

La somministrazione per via orale per 90 giorni a tre gruppi di 50 ratti di 35, 70 e 560 mg/kg non ha evidenziato effetti tossici.

Studi di cancerogenicità sono stati condotti nei ratti e nei topi. I risultati hanno dimostrato che naltrexone non è cancerogeno alle condizioni studiate. Un ampio studio in vitro ed in vivo non ha mostrato un potenziale mutageno rilevante. Naltrexone è stato rilevato in estratti di tessuto fetale nei ratti 1 ora dopo l'iniezione materna di 50 mg/kg. Questi risultati suggeriscono che Naltrexone, somministrato alla madre, passa attraverso la placenta e raggiunge il feto.

In uno studio di fertilità e riproduzione nel ratto, in cui sono stati somministrati dosaggi pari a 10, 30 e 100 mg/kg/die, segni di alterazioni della fertilità sono stati rilevati alla dose elevata di 100 mg/kg (circa 140 volte la dose terapeutica raccomandata nell'uomo): si è osservato un aumento significativo nell'incidenza di pseudogvidanze e una lieve diminuzione del numero di gravide (vedere paragrafo 4.6).

Inoltre, nello stesso studio, il numero dei cuccioli morti era leggermente aumentato con i dosaggi di 30 e 100 mg/kg di naltrexone. Nessun effetto indesiderato è stato osservato sugli altri parametri valutati, incluse malformazioni fetali esterne.

Non sono stati osservati effetti tossici embrionali e fetali durante lo sviluppo dei feti di ratto e di coniglio quando naltrexone è stato somministrato al dosaggio di 20, 60 e 200 mg/kg in monosomministrazione giornaliera dal 6° al 15°-18° giorno di gestazione. La rilevanza di queste osservazioni per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*ANTAXONE 50 mg capsule rigide*

Lattosio, Magnesio stearato. Capsula contenitrice: Gelatina, Titanio biossido (E 171), Indigotina (E 132).

*ANTAXONE 50 mg/10 ml soluzione orale e 100 mg/20 ml soluzione orale*

Sorbitolo 70%, Aroma amaro 1631 (contenente: etanolo, sorbitolo e glucosio), Saccarina, Metil-paraidrossibenzoato, Propil-paraidrossibenzoato, Acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

Capsule: Anni 3 (tre).

Soluzione orale: Anni 2 (due)

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Capsule: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Soluzione orale: nessuna particolare.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Capsule: blister in accoppiato alluminio/PVDC-PVDC-PVC.

Astuccio da 14 capsule 50 mg

Contenitore monodose: flacone in vetro da 10 ml o da 20 ml con chiusura di sicurezza in politene/polipropilene con guarnizione.

Astuccio da 10 contenitori monodose da 50 mg/10 ml

Astuccio da 5 contenitori monodose da 100 mg/20 ml

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca 10 - 20091 Bresso (MI)

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ANTAXONE 50 mg capsule rigide - 14 capsule AIC n. 025855077

ANTAXONE 50 mg/10 ml soluzione orale - 10 contenitori monodose da 10 ml AIC n. 025855065

ANTAXONE 100 mg/20 ml soluzione orale - 5 contenitori monodose da 20 ml AIC n. 025855040

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Capsule da 50 mg

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 1987

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

Soluzione orale da 50 e da 100 mg

Data della prima autorizzazione: 27 aprile 1991

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**