

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Naloxone B. Braun 0,4 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala da 1 ml contiene 0,4 mg di naloxone cloridrato (come naloxone cloridrato biidrato).

Eccipiente con effetti noti:

1 ml di soluzione iniettabile/per infusione contiene 3,54 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione trasparente e incolore

pH: 3,1 – 4,5

Osmolalità: 270 - 310 mOsMol/kg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Inversione completa o parziale di depressioni a carico del SNC e in particolare depressioni respiratorie, causate da oppiacei sintetici o naturali.
- Diagnosi di sospetto sovradosaggio acuto da oppiacei o intossicazione.
- Inversione completa o parziale di depressioni respiratorie e depressioni diverse a carico del SNC nel neonato la cui madre ha assunto oppiacei

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Informazioni generali

Il medicinale può essere iniettato per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.), oppure somministrato per infusione endovenosa.

Per le incompatibilità e le istruzioni relative alla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

La via di somministrazione intramuscolare di Naloxone B. Braun dovrebbe essere utilizzata soltanto nei casi in cui la somministrazione endovenosa non sia praticabile.

La somministrazione per via endovenosa, raccomandabile nei casi acuti, determina una più rapida comparsa dell'attività farmacologica.

Quando Naloxone B. Braun è somministrato per via intramuscolare, è necessario ricordare che la comparsa dell'azione è più lenta rispetto all'infusione endovenosa, anche se la somministrazione intramuscolare presenta un'azione farmacologica più prolungata rispetto alla somministrazione endovenosa. La durata dell'azione dipende dalla dose e dalla via di somministrazione del naloxone cloridrato, con variazioni comprese tra 45 minuti e 4 ore.

Si deve inoltre tenere conto che i necessari dosaggi intramuscolari sono generalmente superiori rispetto ai dosaggi endovenosi e che occorre adattare la posologia al singolo paziente.

Poiché la durata degli effetti farmacologici di alcuni oppiacei (ad es., dextroproposifene, diidrocodeina, metadone) potrebbe superare quella del naloxone cloridrato, il paziente deve essere costantemente sorvegliato e, se necessario, si deve ripetere la somministrazione del farmaco.

Inversione completa o parziale di depressioni a carico del SNC e in particolare depressioni respiratorie, causate da oppiacei sintetici o naturali.

##### **Adulti**

La posologia viene stabilita per ciascun paziente al fine di ottenere la risposta respiratoria ottimale, pur

mantenendo un'analgesia adeguata. Di solito è sufficiente un'iniezione endovenosa a dosi comprese tra 0,1 e 0,2 mg di naloxone cloridrato (circa 1,5-3 $\mu$ g/kg). Se necessario, è possibile somministrare altre iniezioni endovenose di 0,1 mg a intervalli di 2 minuti, fino ad ottenere livelli soddisfacenti di respirazione e di coscienza. Entro 1-2 ore dalla prima somministrazione può essere necessario ripetere l'iniezione, in relazione al tipo di principio attivo che si intende antagonizzare (effetto a breve termine o lento rilascio), alla quantità, all'intervallo e alle modalità di somministrazione. In alternativa, Naloxone B. Braun può essere somministrato tramite infusione endovenosa.

#### Infusione

Poiché la durata dell'azione di alcuni oppiacei è più prolungata rispetto a quella del naloxone cloridrato somministrato a bolo endovenoso, nei casi in cui sia noto o vi sia motivo di sospettare che la depressione è indotta da tali sostanze, il naloxone cloridrato dovrebbe essere somministrato per infusione continua. La velocità di infusione viene determinata in relazione al singolo paziente, a seconda della sua risposta al bolo endovenoso e della sua reazione all'infusione endovenosa. Deve essere attentamente valutato l'uso dell'infusione endovenosa continua e se necessario si dovrà applicare la respirazione assistita.

#### **Bambini**

Inizialmente 0,01-0,02 mg/kg per via endovenosa di naloxone cloridrato a intervalli di 2-3 minuti, fino ad ottenere livelli soddisfacenti di respirazione e coscienza. Può essere necessario somministrare ulteriori dosi a intervalli di 1-2 ore a seconda della risposta del paziente, nonché del dosaggio e della durata dell'azione dell'oppiaceo somministrato.

#### Diagnosi di sospetto sovradosaggio acuto da oppiacei o intossicazione

#### Adulti

La dose iniziale è di solito di 0,4-2 mg di naloxone cloridrato per via endovenosa. Nel caso in cui subito dopo la somministrazione endovenosa non si determini il necessario miglioramento della depressione respiratoria, le iniezioni possono essere ripetute a intervalli di 2-3 minuti. Naloxone B. Braun può anche essere iniettato per via intramuscolare (dose iniziale abituale 0,4 – 2 mg) qualora la somministrazione endovenosa non sia praticabile. Un miglioramento non significativo dopo somministrazione di 10 mg di naloxone cloridrato può suggerire l'ipotesi che la depressione sia causata, interamente o in parte, da altre condizioni patologiche o dall'assunzione di sostanze non oppiacee.

#### **Bambini**

La dose iniziale abituale è di 0,01 mg/kg per via endovenosa di naloxone cloridrato. Se non si ottiene una risposta clinica soddisfacente, è possibile praticare un'ulteriore iniezione di 0,1 mg/kg. A seconda del singolo paziente può rendersi necessaria anche un'infusione endovenosa. Naloxone B. Braun può anche essere iniettato per via intramuscolare (dose iniziale 0,01 mg/kg), suddiviso in più dosi, qualora la somministrazione endovenosa non sia praticabile.

#### Inversione di depressioni respiratorie e depressioni diverse a carico del SNC nel neonato la cui madre ha assunto oppiacei

La dose abituale è di 0,01 mg/kg per via endovenosa di naloxone cloridrato. Nel caso in cui questo dosaggio non determini un'inversione soddisfacente della funzionalità respiratoria, è possibile ripetere l'iniezione a intervalli di 2 - 3 minuti. Naloxone B. Braun può anche essere iniettato per via intramuscolare (dose iniziale 0,01 mg/kg), qualora la somministrazione endovenosa non sia praticabile.

#### **Anziani**

Nei pazienti anziani con patologia cardiovascolare pre-esistente o che hanno assunto farmaci potenzialmente cardiotossici, si raccomanda di utilizzare Naloxone B. Braun 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**

Naloxone B. Braun è controindicato in pazienti con ipersensibilità al naloxone cloridrato o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Naloxone B. Braun 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. L'effetto degli oppiacei può essere più prolungato rispetto a quello del naloxone cloridrato e possono essere necessarie nuove iniezioni.

Il naloxone cloridrato non è efficace contro la depressione centrale causata da agenti non oppiacei. L'inversione della depressione respiratoria indotta da buprenorfina può essere incompleta. In tal caso si dovrà ricorrere alla respirazione meccanicamente assistita.

A seguito di uso di oppiacei durante un intervento chirurgico, si raccomanda di evitare il dosaggio eccessivo di naloxone cloridrato, poiché 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 B. Braun in pazienti cardiopatici o che assumono farmaci relativamente 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.

Questo medicinale contiene circa 3,8 mmol (88,5 mg) di sodio per dose massima giornaliera di 10 mg di naloxone cloridrato. Se ne dovrà tenere conto per i pazienti che seguono una dieta a sodio controllato.

#### **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.

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

#### **4.6 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**

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 nota (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 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 accettare una correlazione causale con il farmaco. Nell'uso post-operatorio, il dosaggio superiore a quello raccomandato può provocare comparsa di tensione.

##### 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.

##### Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea

Comune: Vomito

Non comune: Diarrea, secchezza delle fauci

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

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

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Dolore postoperatorio

Non comune: Iperventilazione, 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.

#### **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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica : Antidotici

Codice ATC: V03AB15

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il naloxone cloridrato, un derivato semisintetico della morfina (N-allyl-derivato dell'ossimorfone), è un antagonista oppioidi specifico che interviene con un meccanismo di tipo competitivo a livello dei recettori oppioidi. Rivela un'affinità estremamente elevata per i siti dei recettori oppioidi, spiazzando quindi sia gli agonisti oppioidi che gli antagonisti parziali, come ad esempio la pentazocina, ma anche la nalorfina. Il naloxone cloridrato non contrasta la depressione centrale causata da ipnotici o altre sostanze non-oppiacee, né possiede le proprietà "agoniste" o morfino-simili caratteristiche di altri antagonisti oppioidi. Dosi anche elevate del farmaco (10 volte la dose terapeutica abituale) producono effetti analgesici irrilevanti, lieve sonnolenza e nessuna depressione respiratoria, effetti psicotomimetici, variazioni circolatorie o miosi. In assenza di oppioidi o effetti agonistici di altri antagonisti oppioidi, il farmaco non manifesta essenzialmente nessuna attività farmacologica. Poiché il naloxone cloridrato, a differenza della nalorfina, non aggrava la depressione respiratoria causata da altre sostanze, può essere utilizzato anche per diagnosi differenziali.

Non è stato dimostrato che il naloxone cloridrato produca tolleranza o causi dipendenza fisica o mentale.

In presenza di dipendenza da oppiacei, la somministrazione di naloxone cloridrato intensifica la sintomatologia di dipendenza fisica. Se somministrato per via endovenosa, l'effetto farmacologico del naloxone cloridrato risulta evidente di solito dopo due minuti. La durata dell'effetto antagonista dipende dalla dose, ma è generalmente compresa tra 1 e 4 ore. La necessità di somministrare dosi ripetute del farmaco dipende dalla quantità, dal tipo e dalla via di somministrazione della sostanza oppiacea da antagonizzare.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il naloxone cloridrato viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale, ma è soggetto a considerevole metabolismo di primo passaggio e viene rapidamente inattivato a seguito di

somministrazione orale. Sebbene il farmaco sia efficace se somministrato per via orale, per ottenere un'azione antagonista oppioide completa si richiedono dosi molto superiori a quelle richieste per la somministrazione parenterale. Il naloxone cloridrato viene pertanto somministrato per via parenterale.

#### Distribuzione

A seguito di somministrazione parenterale, il naloxone cloridrato viene rapidamente distribuito nei tessuti e nei liquidi dell'organismo, in particolare nel cervello, poiché il farmaco è altamente lipofilo. Nei pazienti adulti, il volume di distribuzione indicato in condizioni di stato stazionario è di circa 2 l/kg. Il legame proteico è compreso tra 32 e 45%.

Il naloxone cloridrato attraversa rapidamente la placenta; non è noto se il naloxone cloridrato viene escreto nel latte materno.

#### Biotrasformazione

Il naloxone cloridrato viene rapidamente metabolizzato nel fegato, principalmente per coniugazione con acido glucuronico, ed è escreto nell'urina.

#### Eliminazione

Il naloxone cloridrato presenta una breve emivita plasmatica di circa 1-1,5 ore a seguito di somministrazione per via parenterale. L'emivita plasmatica nei neonati è di circa 3 ore. La clearance totale è di 22 ml/min/kg.

### **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 post-natale 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**

Acqua per preparazioni iniettabili

Cloruro di sodio

Acido cloridrico, diluito (per adeguamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Si raccomanda di non mescolare le infusioni di naloxone cloridrato con preparati contenenti bisolfito, metabisolfito, anioni a catena lunga o ad elevato peso molecolare, o soluzioni con pH alcalino. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### Validità dopo la prima apertura

Dopo la prima apertura il medicinale deve essere usato immediatamente.

#### Validità dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica d'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature inferiori a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, le diluizioni devono essere usate immediatamente. Se non usate immediatamente, la durata di conservazione d'uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la

diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

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

Tenere le fiale nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare le soluzioni diluite a temperatura inferiore a 25°C.

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

Fiale di vetro trasparente e incolore di tipo I.

Confezioni da 5 o 10 fiale da 1 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Per l'infusione endovenosa, Naloxone B. Braun viene diluito con cloruro di sodio allo 0,9% o glucosio al 5%. 5 fiale di Naloxone B. Braun (2 mg) per 500 ml forniscono 4 µg/ml.

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Ispezionare il medicinale visivamente prima dell'uso (anche dopo la diluizione). Utilizzare esclusivamente soluzione trasparente, incolore e praticamente priva di particelle.

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

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen, Germania

Indirizzo postale:  
34209 Melsungen, Germania

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

0,4 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione 5 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 037976014/M

0,4 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione 10 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 037976026/M

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

14/02/2008 // 26/09/2012

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

09/2012