Narcoral®
ATC N07BB04 - Naltrexone cloridrato
COMPOSIZIONE
NARCORAL 10 mg
Ogni compressa contiene:
principio attivo: naltrexone cloridrato mg 10
eccipienti: mannitolo, amido di mais, polivinilpirrolidone, carbossimetilamido, acido stearico, idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 6000, titanio biossido

NARCORAL 50 mg
Ogni compressa contiene:
principio attivo: naltrexone cloridrato mg 50
eccipienti: amido di mais, polivinilpirrolidone, carbossimetilamido, acido stearico, idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 6000, titanio biossido

FORME FARMACEUTICHE E CONFEZIONI
10 compresse da 10 mg di naltrexone cloridrato per uso orale
10 compresse da 50 mg di naltrexone cloridrato per uso orale

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antidoto antagonista degli oppiacei.

NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'A.I.C.
Sirton Medicare S.p.A. - Piazza XX Settembre 2. VILLA GUARDIA (Como)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE
Sirton Pharmaceuticals S.p.A. - Piazza XX Settembre 2, VILLA GUARDIA (Como)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
NARCORAL consente di bloccare gli effetti farmacologici degli oppiacei somministrati pervia esogena, favorendo così il mantenimento della non dipendenza dagli oppiacei in individui disintossicati ex-tossicodipendenti. Non esistono dati che dimostrino un indiscutibile effetto benefico di NARCORAL sui tassi di recidiva fra individui disintossicati e precedentemente dipendenti da oppiacei.

CONTROINDICAZIONI
NARCORAL è controindicato in:
1. Pazienti che assumono analgesici oppiacei
2. Pazienti dipendenti da oppiacei
3. Pazienti in crisi di astinenza da oppiacei (v. Avvertenze)
4. Qualsiasi individuo che non abbia superato il test del naloxone - Narcan (v. Dose, modo e tempo di Somministrazione)
5. Qualsiasi individuo che presenti un reperto urinario positivo per gli oppiacei
6. Qualsiasi individuo con anamnesi di sensibilità al NARCORAL.
   Non è stata accertata l'eventuale sensibilità crociata con il naloxone o altri oppiacei fenantrenici.
7. Qualsiasi individuo con epatite acuta o insufficienza epatica.

PRECAUZIONI D'IMPIEGO
Come intervenire quando è necessario superare il blocco da NARCORAL.
In una situazione d'emergenza che richieda analgesia inducibile soltanto con oppiacei, la quantità di oppiacei 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

analgesico somministrato dovrà essere calcolata in funzione delle necessità del singolo paziente. Possono inoltre verificarsi effetti collaterali non mediati dai recettori 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 NARCORAL, il paziente dovrebbe essere seguito attentamente da personale addestrato e in ambiente ospedaliero.

Come intervenire quando NARCORAL provoca accidentalmente una crisi di astinenza.
Sono stati riferiti casi di gravi sindromi di astinenza provocate da ingestione accidentale di NARCORAL in individui tossicodipendenti da oppiacei. I sintomi sono generalmente comparsi entro cinque minuti dall'assunzione di NARCORAL 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.

Interazione con prodotti contenenti narcotici.
I pazienti trattati con NARCORAL 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.

Gravidanza
Non sono riportati studi adeguati e ben controllati sulle donne in stato di gravidanza. NARCORAL dovrebbe essere usato in gravidanza soltanto quando il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto.

Doglie e parto
Non è stato accertato se NARCORAL influisca o meno sulla durata del parto.

Allattamento
Non è noto se NARCORAL sia escreto o meno attraverso il latte materno. Tuttavia, poiché molti composti sono escreti attraverso il latte, si dovrebbe somministrare il farmaco con prudenza alle madri che allattano.

Uso pediatrico
Non è stato stabilito se NARCORAL possa essere somministrato senza rischi a soggetti minori di 18 anni.

INFORMAZIONI Al PAZIENTI
E' consigliabile che il medico fornisca le seguenti informazioni ai pazienti a cui prescrive NARCORAL: "Le ho prescritto NARCORAL nell'ambito della terapia globale per il trattamento della sua farmacodipendenza. Dovrebbe portare con sé un documento che segnali al personale medico il fatto che lei sta seguendo una terapia con NARCORAL; il suo medico le potrà fornire un tesserino che potrà servirle a Questo scopo. Se porterà con sé tale tesserino, avrà la sicurezza di venire curato adeguatamente in caso d'urgenza. Se avrà bisogno di cure mediche, non dimentichi di informare il medico curante che sta seguendo una terapia con NARCORAL. Per l'assunzione di NARCORAL dovrà attenersi alle istruzioni del suo medico. Se cercherà di autosomministrarsi eroina o qualsiasi altra droga oppiacea, in piccole dosi, non avvertirà alcun effetto euforizzante. Ma - e questo è molto importante • se cercherà di autosomministrarsi dosi elevate di eroina o di qualsiasi altro narcotico potrà morire o subirne un grave danno, per esempio, entrare in coma".

TEST DI LABORATORIO
Prima di iniziare una terapia con NARCORAL e in seguito periodicamente, si dovranno eseguire analisi di laboratorio per individuare eventuali lesioni epatiche (v. capitolo: Avvertenze sulla Epatotossicità). 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 NARCORAL. Durante i primi sei mesi si raccomandano esami mensili, con l'impiego degli idonei test per l'identificazione di eventuali danni epatici. In seguito ci si affiderà al giudizio clinico per stabilire la frequenza dei controlli di laboratorio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AVVERTENZE

Epatotossicità
Dosi elevate o prolungate di NARCORAL possono provocare lesioni epatocellulari. Prima di prescrivere una terapia con NARCORAL, il medico dovrà valutare la presenza di lesioni o malattie epatiche subcliniche (v. Precauzioni: test di laboratorio). NARCORAL è controindicato nelle epatiti acute o nelle insufficienze epatiche, ma anche nei pazienti con malattia epatica meno grave, o la cui anamnesi presenti episodi recenti di malattia epatica; l'opportunità della sua utilizzazione deve essere considerata con una estrema cautela in considerazione della sua potenziale epatotossicità. La prova della epatotossicità di NARCORAL non è stata evidenziata nel corso di specifici studi che prevedevano l'impiego del prodotto alle dosi raccomandate per il blocco degli oppiacei, e nel quali i cambiamenti dei livelli sierici 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. Le prove della potenziale epatotossicità di NARCORAL provengono essenzialmente da uno studio controllato, con placebo, nel corso del quale NARCORAL è stato somministrato in soggetti obesi a dosi circa cinque volte superiori a quelle raccomandate per il blocco dei recettori degli oppiacei (300 mg/die). Cinque dei 26 pazienti trattati con NARCORAL nel corso di questo studio, hanno presentato aumenti della transaminasi sierica (con valori massimi della SGPT da 121 fino a ben 532, ovvero da 3 a 19 volte i loro valori basali) dopo tre-otto settimane di trattamento. Sebbene i pazienti in questione fossero in genere clinicamente asintomatici e i livelli di transaminasi di tutti i pazienti per i quali è stato possibile ottenere un controllo ritornavano (o si riavvicinavano) ai valori di base nel giro di qualche settimana, la non insorgenza di analoghi aumenti della transaminasi in alcuno dei 24 pazienti trattati con placebo nel corso dello stesso studio è una prova convincente del fatto che NARCORAL è direttamente epatotossico (e non, per esempio, causa di una reazione idiosincrasica). Questa conclusione sembra trovare conferma anche nei risultati di altri studi controllati verso placebo nei quali la somministrazione di dosi di NARCORAL, da una a due volte superiori alle dosi raccomandate per il blocco degli oppiacei, ha chiaramente indotto aumenti più frequenti e più significativi delle transaminasi sieriche rispetto al placebo; così come nell'aumento delle transaminasi in 3 su 9 pazienti affetti da morbo di Alzheimer trattati con NARCORAL (fino a 300 mg/die) per 5-8 settimane riportati nel corso di uno studio clinico aperto.

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 dovrebbero assumere oppiacei per un minimo di 7-10 giorni prima di iniziare la terapia con NARCORAL Poiché la non evidenza di oppiacei nelle urine non è generalmente una prova sufficiente a dimostrare che il paziente sia disintossicato, si dovrà effettuare il test di naloxone (Narcan) per escludere la possibilità di provocare una crisi di astinenza a seguito della somministrazione di NARCORAL. Anche se NARCORAL 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 richiedono un trattamento analgesico. 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 ad 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). I pazienti devono essere informati delle gravi conseguenze di un tentativo di superare il blocco degli oppiacei (v. il capitolo: Informazioni ai pazienti).
Il prodotto può essere assunto senza rischio dai pazienti affetti da celiachia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Il trattamento con NARCORAL andrà iniziato nei centri clinici specializzati nel trattamento delle tossicodipendenze e andrà poi proseguito sotto lo stretto controllo dei medici addetti a tali centri.

Inizio della terapia con NARCORAL
NON INIZIARE NESSUNA TERAPIA FINO A CHE IL TEST DEL NALOXONE NON RISULTERÀ' NEGATIVO.
Quando si Inizia una terapia con NARCORAL ci si dovrà attenere alle seguenti istruzioni:

1. Non si dovrà iniziare il trattamento fino a che il paziente non si sarà 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 l'analisi delle urine. Il paziente non dovrà presentare sintomatologia da astinenza, né riferire sintomi da crisi di astinenza.
2. Si dovrà sottoporre il paziente ad un test del naloxone-Narcan. Se dopo tale prova si osservassero ancora segni di astinenza, si dovrà rinunciare al trattamento con NARCORAL. Il test del naloxone può essere ripetuto dopo 24 ore.
3. Il trattamento dovrà iniziare con cautela, aumentando lentamente la dose di NARCORAL somministrata. Lo si potrà fare somministrando inizialmente 20 mg di NARCORAL 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. Il test naloxone-Narcan non deve essere eseguito su pazienti che presentano segni o sintomi di astinenza da oppiacei, né su pazienti le cui urine contengano oppiacei.

Terapia di mantenimento
Dopo che il paziente ha superato la fase di induzione con NARCORAL saranno sufficienti 50 mg ogni 24 ore per mantenere un blocco clinico adeguato 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 NARCORAL 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.

EFFETTI INDESIDERATI
Estesi studi clinici finalizzati per la valutazione dell'impiego di NARCORAL in individui disintossicati (in precedenza tossicodipendenti da sostanze oppiacee) non sono riusciti ad individuare alcun grave effetto indesiderabile in relazione all'uso di NARCORAL. Altri studi controllati verso placebo, che prevedevano la somministrazione di NARCORAL a dosi cinque volte superiori (fino a 300 mg al giorno) a quelle raccomandate per bloccare i recettori degli oppiacei, hanno dimostrato che NARCORAL provoca lesioni epatocellulari in buona parte dei pazienti sottoposti a tali dosi elevate (v: Avvertenze e Precauzioni d'uso). Oltre a questa segnalazione, non esistono tuttavia prove che consentano di identificare NARCORAL (somministrato a qualsiasi dose) come causa di specifici rilevanti effetti indesiderati in pazienti disintossicati. E' invece essenziale sottolineare che NARCORAL può precipitare, o aggravare, i segni e i sintomi di astinenza in ogni individuo non completamente disintossicato. NARCORAL, somministrato alle dosi raccomandate per produrre il blocco dei recettori degli oppiacei, non sembra essere causa di alcuno dei numerosi fenomeni negativi e delle alterazioni nei valori degli esami di laboratorio, comprese le anomalie della funzione epatica, osservate nel corso di lavori clinici che comprendevano individui con anamnesi di abuso sia di alcool, che di altre sostanze. In uno studio, controllato verso placebo, tendente a determinare gli effetti del blocco dei recettori oppiacei sull'incidenza di recidiva nell'abuso di droga, gli effetti indesiderabili osservati (e le anomalie riscontrate in laboratorio) si sono manifestati all'incirca con eguale frequenza fra i soggetti trattati con NARCORAL e quelli trattati con placebo. In tutti gli studi aperti, i fenomeni indesiderabili osservati (per esempio linfocitosi, aumento della transaminasi, disturbi gastrointestinali) si

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sono manifestati con un'incidenza che si sarebbe potuta riscontrare prevedibilmente in qualsiasi altra popolazione non trattata con NARCORAL.
Questa ipotesi è supportata dal fatto che molte delle anomalie individuate, nel corso dei lavori clinici, erano presenti già all'inizio dello studio. In alcuni casi Invece certe anomalie iniziali, tra le quali le transaminasi elevate, sono migliorate o sono ritornate al valori normali durante il trattamento con NARCORAL.
Riassumendo, fra le persone disintossicate, la somministrazione di NARCORAL alla dose raccomandata non ha dato luogo a gravi effetti negativi o indesiderabili. Tuttavia, come già accennato in precedenza, in alcuni soggetti dediti all'uso di oppiacei, NARCORAL può provocare reazioni gravi (v. Controindicazioni, Posologia e Somministrazione e Avvertenze).

Effetti indesiderati, non a carico delle cellule epatiche, evidenziati nel corso di test clinici
Le seguenti reazioni negative sono state riferite sia all'inizio della terapia che durante il periodo di somministrazione di NARCORAL con un tasso di incidenza superiore al 10%: disturbi del sonno, ansietà, nervosismo, crampi/ dolori addominali, nausea e/o vomito, astenia, dolori muscolari e alle articolazioni, cefalea.
I seguenti effetti collaterali si sono riscontrati con un'incidenza inferiore del 10%: inappetenza, diarrea, stipsi, sete eccessiva, irrequietezza, stato di prostrazione, irritabilità, vertigini, eritema, eiaculazione ritardata, diminuzione della potenza sessuale e brividi.
I seguenti fenomeni si sono verificati in meno dell'1 % dei soggetti trattati:
- Respiratori: congestione nasale, prurito, rinorrea, starnuti, gola secca, muco in eccesso, sinusiti, respiro pesante, raucedine, tosse, respiro affannoso.
- Cardiovascolari: epistassi, flebite, edema, aumento della pressione arteriosa, alterazioni non specifiche dell'ECG, palpitazioni, tachicardia.
- Gastrointestinali: meteorismo, emorroidi, ulcera.
- Muscolo-scheletrici: dolori alle spalle, alle gambe o alle ginocchia, tremori, contratture.
- Genitourinari: aumentata frequenza o disturbi della minzione, aumento o diminuzione della libido.
- Dermatologici: cute untuosa, acne, piede d'atleta, geloni, alopecia.
- Psichiatrici: depressione, paranoia, affaticamento, agitazione, confusione, disorientamento, allucinazioni, incubi, brutti sogni.

- Occhi e orecchie: visione offuscata, senso di bruciore agli occhi, fotofobia, gonfiore, dolorabilità, affaticabilità, orecchie "tappate", doloranti, tinnitus.
- Generali: aumento dell'appetito, perdita di peso, aumento di peso, sbadigli, sonnolenza, febbre, secchezza delle fauci, testa "pesante", dolori inguinali, gonfiore ghiandolare, dolori "lateralizzati", estremità fredde, vampate di calore.

Il paziente dovrà comunicare al proprio medico la comparsa di eventuali effetti collaterali non descritti nel presente foglio illustrativo.

Esami di laboratorio
Ad eccezione delle alterazioni nei test di funzionalità epatica (v. Avvertenze, Precauzioni, ecc.) i risultati degli esami di laboratorio, così come i dati raccolti sulle reazioni indesiderate, non hanno evidenziato modelli di anomalie attribuibili al trattamento con NARCORAL. Negli studi effettuati per valutare la capacità di NARCORAL di bloccare i recettori degli oppiacei, le due categorie di anomalie più frequenti sono risultate essere le alterazioni della funzionalità epatica e la linfocitosi. Come osservato in precedenza, queste anomalie sono frequenti nelle popolazioni di alcoolisti e di tossicodipendenti che assumono la sostanza oppiacea pervia parenterale. Cosi come nel caso degli effetti collaterali descritti più sopra, buona parte dei pazienti presentavano anomalie agli esami dì laboratorio già all'inizio, e ciò confermerebbe la conclusione che le anomalie osservate non sono attribuibili al NARCORAL. E' stato riferito un caso di porpora idiopatica trombocitopenica in un paziente che era probabilmente diventato sensibile al NARCORAL nel corso di un precedente trattamento. Il paziente è guarito senza alcun postumo dopo che è stata interrotta la somministrazione di NARCORAL ed è stata instaurata una idonea terapia cortisonica.

Sovradosaggio e Trattamento del sovradosaggio
Non esistono esperienze cliniche di sovradosaggio di NARCORAL nell'uomo. Uno specifico studio con soggetti che avevano ricevuto 800 mg al giorno di NARCORAL per un massimo di una settimana non ha mostrato alcun segno di tossicità.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 NARCORAL, i pazienti dovrebbero essere trattati sintomaticamente e seguiti con la massima attenzione.

TOSSICODIPENDENZA ED ABUSO DI DROGA
NARCORAL è un antagonista puro degli oppiacei. Non induce dipendenza fisica o psichica. Non si conoscono casi di tolleranza all'effetto antagonista sugli oppiacei.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato

Ultima revisione da parte del Ministero della Salute: novembre 2005

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).