

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naloxon Hameln 0,4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull på 1 ml innehåller 0,4 mg naloxonhydroklorid (som naloxonhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml injektions-/infusionsvätska innehåller 3,54 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar och färglös vätska.

pH: 3,1- 4,5

Osmolalitet: 270-310 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Totalt eller partiellt upphävande av opioidbetingad CNS-depression; speciellt andningsdepression (orsakad av antingen naturliga eller syntetiska opioider).
- Diagnostik av misstänkt, akut opiatöverdosering eller -förgiftning.
- Totalt eller partiellt upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar intagit opioider.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Totalt eller partiellt upphävande av opioidbetingad CNS-depression; speciellt andningsdepression (orsakad av antingen naturliga eller syntetiska opioider)

Vuxna

Dosen anpassas individuellt för att uppnå optimal respiratorisk respons och samtidigt upprätthålla adekvat analgesi. En intravenös injektion på 0,1-0,2 mg naloxonhydroklorid (ca 1,5-3 µg/kg) är i allmänhet tillräckligt. Vid behov kan ytterligare intravenösa injektioner på 0,1 mg ges med 2 minuters intervaller tills tillfredsställande andning och medvetandegrad uppnåtts. En ytterligare injektion kan behövas efter 1-2 timmar beroende på vilken typ av aktiv substans (kort- eller långtidsverkande) som ska motverkas, hur stor dos som givits, administreringstiden samt administreringssättet. Alternativt kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml också ges som intravenös infusion.

Infusion:

Vissa opioider har en längre verkningstid än naloxonhydroklorid som administrerats som i.v. bolusinjektion.

I situationer då man vet eller misstänker att CNS-depressionen förorsakats av sådana ämnen ska naloxonhydroklorid administreras som en kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten anpassas individuellt och beror på patientens terapisvar på såväl i.v. bolusinjektionen som den intravenösa infusionen. Användning av en kontinuerlig intravenös infusion ska övervägas noga och vid behov ska hjälp ges att upprätthålla andningen.

Barn

Till en början 0,01-0,02 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst med intervaller på 2-3 minuter tills en tillfredsställande andning och medvetandegrad uppnåts. Ytterligare doser kan behövas med 1-2 timmars intervaller beroende på individuellt terapisvar och dos samt verkningstid hos den opioid som administrerats.

Diagnostik och behandling av misstänkt, akut opiatöverdosering eller -förgiftning

Vuxna

En vanlig startdos är 0,4-2 mg naloxonhydroklorid i.v. Om önskad förbättring av andningsdepressionen inte uppnås direkt efter injektionen kan upprepade injektioner ges med 2-3 minuters intervaller. Om en intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml också injiceras intramuskulärt (en vanlig startdos är 0,4-2 mg). Om ingen märkbar förbättring kunnat uppnås med en dos på 10 mg naloxonhydroklorid, är detta ett tecken på att depressionen helt eller delvis beror på någon annan patologisk orsak eller att den förorsakats av någon aktiv substans som inte tillhör opioiderna.

Barn

En vanlig startdos är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om önskat kliniskt terapisvar ej uppnås kan dosen **ökas** i nästa injektion till 0,1 mg/kg. Beroende på individen, kan även en intravenös infusion vara nödvändig. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml också injiceras intramuskulärt (startdos: 0,01 mg/kg), uppdelat på flera doseringstillfällen.

Upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar intagit opioider

En vanlig dos är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om tillfredsställande andning inte uppnås med denna dos kan injektionen upprepas med 2-3 minuters intervaller. Om en intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml även injiceras intramuskulärt (startdos: 0,01 mg/kg).

Äldre

Vid behandling av äldre patienter med kardiovaskulär sjukdom eller potentiellt kardiotoxisk medicinering ska Naloxon Hameln 0,4 mg/ml användas med försiktighet, eftersom allvarliga kardiovaskulära biverkningar, som ventrikulär takykardi och flimmer, observerats hos postoperativa patienter efter administrering av naloxonhydroklorid.

Administreringsätt

Detta läkemedel kan injiceras intravenöst (i.v.) eller intramuskulärt (i.m.) eller ges som en intravenös infusion. För närmare information om inkompatibiliteter och utspädning före användning, se avsnitt 6.2 och 6.6. Intramuskulär administration av Naloxon Hameln 0,4 mg/ml ska användas endast i sådana fall där intravenös administrering inte är möjlig. Effekten uppnås snabbast då läkemedlet administreras intravenöst. Detta administreringssätt rekommenderas därför i samband med akutfall. Då Naloxon Hameln 0,4 mg/ml ges intramuskulärt, bör observeras, att effekten är långsammare i jämförelse med situationen efter en intravenös injektion. Å andra sidan varar effekten längre efter en intramuskulär injektion än efter en intravenös sådan. Verkningstiden beror på dos och administreringssättet av naloxonhydroklorid, och kan variera mellan 45 minuter och 4 timmar. Dessutom bör observeras att den dos som krävs vid intramuskulär användning i allmänhet är större än motsvarande intravenösa dos, samt att doseringen ska anpassas individuellt. Då vissa opioider (exempelvis dextropropoxifen, dihydrokodein, metadon) kan ha en längre verkningstid än naloxonhydroklorid, ska patienterna övervakas kontinuerligt och upprepade naloxondoser administreras vid behov.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid administrering av Naloxon Hameln 0,4 mg/ml till patienter som intagit stora opioiddoser eller som är fysiskt opiatberoende. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekten kan hos dessa patienter leda till akuta abstinenssymtom. Hypertension, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats. Detta försiktighetsmått gäller även för ovan nämnda patienters nyfödda barn.

De patienter som uppvisar ett tillfredsställande terapisvar på behandlingen med naloxonhydroklorid ska ändå övervakas noggrant. Opioiderna kan ha en längre verkningsstid än naloxonhydroklorid, och upprepade injektioner kan därför behövas.

Naloxonhydroklorid har ingen effekt på CNS-depression förorsakad av ämnen som inte tillhör opioiderna. Upphävningen av andningsdepression förorsakad av buprenorfin kan vara ofullständig. Om så skulle ske, ska andningsfunktionen upprätthållas med hjälp av mekanisk ventilation.

Alltför stora doser av naloxonhydroklorid bör undvikas efter bruk av opioider i samband med operation, eftersom detta kan leda till överretat tillstånd, förhöjt blodtryck och en kliniskt betydande upphävning av analgesin. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekterna kan leda till illamående, kräkningar, svettning eller takykardi.

Naloxonhydroklorid har uppgetts förorsaka hypotension, hypertension, ventrikulär takykardi, flimmer och lungödem. Dessa biverkningar har främst observerats hos postoperativa patienter med kardiovaskulär sjukdom eller som använt mediciner som ger liknande kardiovaskulära biverkningar. Även om direkt orsakssamband ej påvisats, ska försiktighet iakttas vid administrering av Naloxon Hameln 0,4 mg/ml till patienter med hjärtsjukdom eller till patienter som tagit medel med kardiotoxisk effekt som kan förorsaka ventrikulär takykardi, flimmer eller hjärtstillestånd (t.ex. kokain, metamfetamin, tricykliska antidepressiva medel, kalciumblockare, betablockare, digoxin). Se avsnitt 4.8.

Detta läkemedel innehåller 3,54 mg natrium per ml, motsvarande 0,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Naloxonhydrokloridens effekt beror på dess interaktioner med opioider och opioidagonister. Då läkemedlet administreras till opiatberoende patienter, kan naloxonhydrokloriden leda till uttalade abstinensbesvär hos en del patienter. Hypertension, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats.

I samband med administrering av standarddoserna naloxonhydroklorid förekommer inga interaktioner med barbiturater eller lugnande medel.

Data gällande interaktioner med alkohol är inte enhälliga. Hos patienter med blandintoxikation orsakade av opioider och lugnande medel eller alkohol, kan terapivaret på en behandling med naloxonhydroklorid fördröjas hos vissa patienter, beroende på vilket ämne som orsakat intoxicationen.

Då naloxonhydroklorid administreras till patienter som fått buprenorfin som analgetikum, kan total analgesi eventuellt återställas. Man antar att denna effekt beror på buprenorfinets bågformade dos-responskurva, med minskande analgetisk effekt av höga doser. Upphävningen av andningsdepression som orsakats av buprenorfin är dock begränsad.

Allvarlig hypertension har rapporterats i samband med administrering av naloxonhydroklorid vid fall av koma förorsakad av överdos med klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data från behandling av gravida kvinnor med naloxonhydroklorid är ofullständiga. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Detta läkemedelspreparat ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Naloxonhydroklorid kan leda till abstinenssymtom hos nyfödda barn (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om naloxonhydroklorid passerar över i bröstmjolk. Man känner inte heller till om ammade barn påverkas av naloxonhydroklorid. Amning ska därför undvikas under 24 timmar efter behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som fått naloxonhydroklorid för upphävande av opioideffekter ska varnas för att inte ge sig ut i trafiken, använda maskiner eller utföra andra uppgifter som kräver fysisk eller mental skärpa inom minst 24 timmar, eftersom opioideffekterna kan återkomma.

4.8 Biverkningar

Följande frekvensterminologi har använts:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Inga kända frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Allergiska reaktioner (urtikaria, rinit, dyspné, Quinckes ödem), anafylaktisk chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk.

Mindre vanliga: Tremor, svettning.

Sällsynta: Krampanfall, nervspänning.

I sällsynta fall har krampanfall förekommit i samband med administrering av naloxonhydroklorid, men orsakssamband med läkemedlet har inte påvisats. Om rekommenderade doser överskrids vid behandling av postoperativa patienter kan detta leda till nervspänning.

Hjärtat

Vanliga: Takykardi.

Mindre vanliga: Arytmi, bradykardi.

Mycket sällsynta: Flimmer, hjärtstillestånd.

Blodkärl

Vanliga: Hypotension, hypertension.

Hypotension, hypertension och hjärtarytmi (inklusive ventrikulär takykardi och flimmer) har observerats i samband med postoperativt bruk av naloxonhydroklorid. Kardiovaskulära biverkningar har främst påträffats hos postoperativa patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom eller annan medicinering med liknande kardiovaskulära biverkningar.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Lungödem.

Lungödem har även observerats i samband med postoperativt bruk av naloxonhydroklorid.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	Illamående.
Vanliga:	Kräkningar.
Mindre vanliga:	Diarré, muntorrhet.

Illamående och kräkningar har rapporterats hos postoperativa patienter då rekommenderad dosering överskridits. Orsakssamband har dock inte fastställts, och symtomen kan också vara tecken på ett för snabbt upphävande av opioideffekterna.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta:	Erythema multiforme.
-------------------	----------------------

Ett fall av erythema multiforme gick över av sig självt så fort administreringen av naloxonhydroklorid avbröts.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:	Postoperativ smärta.
Mindre vanliga:	Hyperventilation, irritation i kärlväggen (efter intravenös administrering), lokal irritation och inflammation (efter intramuskulär administrering).

Om rekommenderade doser överskrids i samband med postoperativt bruk kan detta leda till att smärtan återkommer. Ett snabbt upphävande av opioideffekterna kan ge upphov till hyperventilation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Med hänsyn till indikationerna och läkemedlets breda terapeutiska marginal, är fall av överdosering inte att vänta. Intravenösa engångsdoser på 10 mg naloxonhydroklorid har tolererats utan biverkningar eller förändrade laboratorievärden. Om rekommenderade doser överskrids i samband med postoperativt bruk kan detta leda till återkomst av smärta och nervspänning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB15

Naloxonhydroklorid är ett semisyntetiskt morfinderivat (N-allyl-nor-oxymorfon) och en specifik opioidantagonist med kompetitiv verkan på opioidreceptorerna. Ämnet har en mycket hög affinitet till opioidreceptorer och undantränger därför såväl opioidagonister som partiella antagonister (som exempelvis pentazocin, men även nalorfin) från receptorerna. Naloxonhydroklorid motverkar inte CNS-depression förorsakad av sömnmedel eller andra icke-opioider. Naloxonhydroklorid har inte heller sådana "agonistiska" eller morfinlika egenskaper som andra opioidantagonister har. Inte ens stora doser naloxonhydroklorid

(10 gånger högre än terapeutiska doser) förmår åstadkomma någon nämnvärd analgesi, och endast lindrig dåsigheit och ingen andningsdepression, inga psykotomimetiska effekter, cirkulatoriska förändringar eller mios förekommer. I avsaknad av opioider eller agonistisk effekt åstadkommen av andra opioidantagonister uppvisar naloxonhydroklorid praktiskt taget ingen farmakologisk aktivitet. Eftersom naloxonhydroklorid, i motsats till nalorfin, inte förvärrar andningsdepression förorsakad av andra substanser, kan det även användas för differentialdiagnostik.

Naloxonhydroklorid har inte visat sig framkalla varken tolerans, fysiskt eller psykiskt beroende.

Vid fall av opiatberoende leder administrering av naloxonhydroklorid till ökade symtom på fysiskt beroende. I samband med intravenös administrering observeras de farmakologiska effekterna av naloxonhydroklorid vanligen inom två minuter. Durationen av den antagonistiska effekten beror på dos, men den varierar i allmänhet mellan 1-4 timmar. Behovet av upprepade doser beror på kvantitet, typ och administreringssätt av den opioid som ska motverkas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Naloxonhydroklorid absorberas snabbt från magtarmkanalen, men utsätts sedan för omfattande första-passagemetabolism och inaktiveras därför snabbt efter oral administrering. Även om läkemedlet har effekt även efter oral administrering, är de doser som krävs för komplett opioidantagonism betydligt större än motsvarande parenterala doser. Därför administreras naloxonhydroklorid parenteralt.

Distribution

Efter parenteral administrering distribueras naloxonhydroklorid snabbt till kroppsvätskor och -vävnader; speciellt till hjärnan, eftersom läkemedlet är mycket lipofilt. Distributionsvolymen hos vuxna är ca 2 l/kg vid steady-state. Proteinbindningsgraden varierar mellan 32 och 45 %.

Naloxonhydroklorid passerar lätt placentarbarriären, men det är inte känt om naloxonhydroklorid utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Naloxonhydroklorid metaboliseras snabbt i levern, främst genom konjugering med glukuronsyra, och utsöndras sedan i urinen.

Eliminering

Naloxonhydroklorid har en kort halveringstid i plasma på ca 1-1,5 timme efter parenteral administrering. Hos nyfödda är halveringstiden i plasma ca 3 timmar. Total clearance uppgår till 22 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserade på gängse studier avseende akut toxicitet och toxicitet vid upprepade doser visade inte på några särskilda risker för människa.

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och i *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter. Däremot konstaterades negativa resultat i ett *in vitro*-genmutationstest på hypoxantinguinfosforibosyltransferas (HGPRT) från V79-celler från kinesisk hamster, och ett *in vivo*-test för kromosomavvikelser i benmärg hos råtta.

Studier avseende karcinogen potential hos naloxonhydroklorid saknas.

Dosberoende förändringar i nervsystemets och beteendets utvecklingstakt samt cerebrala avvikelser har observerats hos nyfödda råttor som exponerats för naloxon *in utero*. Dessutom har ökad neonatal dödlighet och minskad kroppsvikt konstaterats hos avkomma från råtta som exponerats för naloxon mot slutet av dräktighetstiden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor,
natriumklorid,
saltsyra, utspädd (för reglering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter

Infusionsvätska innehållande naloxonhydroklorid bör ej blandas med preparat innehållande bisulfit, metabisulfit, långkedjiga anioner eller anioner med hög molekylvikt, samt lösningar med alkaliskt pH. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet då förpackningen brutits

Läkemedlet ska användas genast då förpackningen öppnats första gången.

Hållbarhet efter utspädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar under 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör färdigberedd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C.
Färdigberedd lösning ska förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa ampuller av glas (typ I).
Förpackningar med 5 eller 10 ampuller på 1 ml.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För intravenös infusion ska Naloxon Hameln 0,4 mg/ml spädas med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. 5 ampuller Naloxon Hameln 0,4 mg/ml (2 mg) i 500 ml lösning ger en slutlig koncentration på 4 µg/ml.
Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.
Preparatet bör inspekteras visuellt före användning (även efter utspädning). Använd endast klar och färglös lösning som är fri från synliga partiklar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 HamelnTyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24960

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-09-14

Datum för den senaste förnyelsen: 2012-04-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-25