

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naloxone Accord 0,4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta på 1 ml innehåller 0,4 mg naloxonhydroklorid (som dihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar, pH 3,1 till 4,5 och osmolalitet 250 till 350 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 opioidöverdosering eller -förgiftning.
- Totalt eller partiellt upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar har fått opioider.

Naloxone Accord är indicerat för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som väger över 4 kg.

4.2 Dosering och administreringssätt

Allmänt

Detta läkemedel kan injiceras intravenöst (i.v.) eller intramuskulärt (i.m.) eller kan ges som en intravenös infusion.

Naloxone Accord ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Information om inkompatibiliteter och anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.2 och 6.6. Intramuskulär administrering av Naloxone Accord ska endast användas om intravenös administrering inte är möjlig.

Effekten uppnås snabbast då läkemedlet administreras intravenöst. Detta administreringssätt rekommenderas därför i samband med akutfall.

När Naloxone Accord administreras intramuskulärt är det nödvändigt att komma ihåg att effekten är långsammare än efter en intravenös injektion. Å andra sidan varar effekten längre efter en intramuskulär injektion än efter en intravenös sådan. Verkningstiden beror på dosen 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 högre än motsvarande intravenösa dos, samt att doseringen ska anpassas individuellt.

Då vissa opioider (t.ex. dextropropoxifen, dihydrokodein, metadon) kan ha en längre verkningstid än naloxonhydroklorid, ska patienterna övervakas kontinuerligt och upprepade naloxondoser administreras vid behov.

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 (cirka 1,5-3 mikrogram/kg) är i allmänhet tillräckligt. Vid behov kan ytterligare intravenösa injektioner på 0,1 mg administreras med 2 minuters intervall 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 administrerats, administreringstiden samt administreringssättet. Alternativt kan Naloxone Accord ges som en intravenös infusion.

Infusion:

Vissa opioider har en längre verkningstid än naloxonhydroklorid som administrerats som en intravenös 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 terapivar på såväl den intravenösa bolusinjektionen som den intravenösa infusionen. Användning av en kontinuerlig intravenös infusion ska övervägas noga och vid behov ska hjälp ges att upprätthålla andningen.

Pediatrisk population:

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

Naloxone Accord förfylld spruta bör inte användas till spädbarn som väger mindre än 4 kg.

Diagnos av misstänkt, akut opioidöverdosering eller -förgiftning

Vuxna:

Den vanliga startdosen är 0,4-2 mg naloxonhydroklorid intravenöst. Om önskad förbättring av andningsdepressionen inte uppnås direkt efter intravenös administrering kan injektionerna upprepas med 2-3 minuters intervall. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxone Accord 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 andra aktiva substanser som inte tillhör opioiderna.

Pediatrisk population:

Den vanliga startdosen är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om önskat kliniskt terapivar inte uppnås kan ytterligare en injektion om 0,1 mg/kg administreras. Beroende på individen, kan även en intravenös infusion vara nödvändig. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxone Accord också injiceras intramuskulärt (startdos 0,01 mg/kg), uppdelat på flera doser.

Naloxone Accord förfylld spruta bör inte användas till spädbarn som väger mindre än 4 kg.

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

Den vanliga dosen är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om tillfredsställande andningsfunktion inte uppnås med denna dos kan injektionen upprepas med 2-3 minuters intervall. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxone Accord också injiceras intramuskulärt (startdos 0,01 mg/kg).

Äldre:

Vid behandling av äldre patienter med kardiovaskulär sjukdom eller hos de som får potentiellt kardiotoxiska läkemedel ska Naloxone Accord användas med försiktighet, eftersom allvarliga kardiovaskulära biverkningar, som ventrikulär takykardi och flimmer, har uppkommit hos postoperativa patienter efter administrering av naloxonhydroklorid.

4.3 Kontraindikationer

Naloxone Accord är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot naloxonhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iaktas vid administrering av Naloxone Accord till patienter som fått stora opioiddoser eller som är fysiskt opioidberoende. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekten kan hos dessa patienter leda till akuta abstinenssymtom. Hypertoni, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats. Detta gäller även för ovannämnda patienters nyfödda barn.

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

Naloxonhydroklorid har ingen effekt på CNS-depression som orsakas av andra ämnen än opioider. Upphävandet av andningsdepression förorsakad av buprenorfin kan vara ofullständigt. 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 ett kliniskt betydande upphävande av analgesin. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekterna kan leda till illamående, kräkningar, svettning eller takykardi.

Naloxonhydroklorid har uppgetts förorsaka hypotoni, hypertoni, ventrikulär takykardi, flimmer och lungödem. Dessa biverkningar har främst observerats hos postoperativa patienter med kardiovaskulära sjukdomar eller som har använt mediciner som ger liknande kardiovaskulära biverkningar. Även om direkta orsakssamband inte har påvisats, ska försiktighet iaktas vid administrering av Naloxone Accord till patienter med hjärtsjukdomar eller till patienter som tagit läkemedel med kardiotoxisk effekt som kan förorsaka ventrikulär takykardi, flimmer eller hjärtstillestånd (t.ex. kokain, metamfetamin, tricykliska antidepressiva medel, kalciumblockerare, betablockerare, digoxin). Se avsnitt 4,8.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml (0,4 mg) dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av naloxonhydroklorid beror på dess interaktion med opioider och opioidagonister. När läkemedlet administreras till opioidberoende patienter, kan administrering av naloxonhydroklorid leda till uttalade abstinensbesvär hos en del patienter. Hypertoni, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats.

I samband med administrering av en standarddos av naloxonhydroklorid förekommer inga interaktioner med barbiturater och 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 intoxikationen.

När naloxonhydroklorid administreras till patienter som fått buprenorfin som analgetikum, kan total analgesi återställas. Man antar att denna effekt beror på buprenorfinets bågformade dos-responskurva, med avtagande analgesi vid höga doser. Upphävandet av andningsdepression som orsakats av buprenorfin är dock begränsat.

Allvarlig hypertoni har rapporterats i samband med administrering av naloxonhydroklorid vid fall av koma förorsakad av klonidinöverdosering.

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 läkemedel 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 och det är inte fastställt 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 har 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 i 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: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$;

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

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$;

Ingen känd 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, spänning

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

Hjärtat

Vanliga: Takykardi

Mindre vanliga: Arytmi, bradykardi

Mycket sällsynta: Flimmer, hjärtstillestånd

Blodkärlet

Vanliga: Hypotoni, hypertoni

Hypotoni, hypertoni 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 hos de som får annan medicinerings som ger 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. Ett orsakssamband har dock inte fastställts, och symtomen kan också vara tecken på ett för snabbt upphävande av opioideffekten.

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: Hyperventilering, 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 opioideffekten kan ge upphov till hyperventilering.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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 spänning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar.

ATC-kod: V03AB15.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Naloxonhydroklorid är ett semisyntetiskt morfinderivat (N-allyl-nor-oximorfon) 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 (t.ex. pentazocin, men även nalorfin) från receptorerna. Naloxonhydroklorid motverkar inte CNS-depression förorsakad av sömnmedel eller andra icke-opioider och 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, ingen andningsdepression, inga psykotomimetiska effekter, cirkulatoriska förändringar eller mios uppkommer.

I avsaknad av opioider eller agonistiska effekter 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 opioidberoende leder administrering av naloxonhydroklorid till ökade symptom på fysiskt beroende. I samband med intravenös administrering observeras de farmakologiska effekterna av naloxonhydroklorid vanligen inom två minuter. Den antagonistiska effektens varaktighet beror på dos, men den varierar i allmänhet mellan 1 och 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 förstapassagemetabolism och inaktiveras därför snabbt efter oral administrering. Även om läkemedlet har effekt 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 kroppsvävnader och -vätskor; speciellt till hjärnan, eftersom läkemedlet är mycket lipofilt. Distributionsvolymen hos vuxna är cirka 2 l/kg vid steady-state. Proteinbindningsgraden varierar mellan 32 och 45 %.

Naloxonhydroklorid passerar lätt placentabarriären, men det är inte känt om naloxonhydroklorid utsöndras i bröstmjölkl.

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 cirka 1-1,5 timme efter parenteral administrering. Hos nyfödda är halveringstiden i plasma cirka 3 timmar. Total clearance uppgår till 22 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende akut- och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och i *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter och var negativa i *in vitro*-genmutationstest på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (HGPRT) från V79-celler från kinesisk hamster, och ett *in vivo*-test för kromosomavvikelse i benmärg hos råttor.

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 råttor som exponerats för naloxon i slutet av dräktighetstiden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Naloxonhydroklorid bör ej blandas med preparat innehållande bisulfit, metabisulfit, långkedjiga anjoner med hög molekylvikt eller alkaliska lösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad spruta
2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet
Efter första öppnandet ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning
Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 36 timmar vid 2 till 8 °C och vid 25 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska spädningarna användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml förfylld spruta av klart glas med spetslock, kolvstopp (grå bromobutylgummiprop) och kolvstång (polypropen). Graderingar per 0,1 ml finns på sprutans cylinder.

Den förfyllda sprutan levereras med en nål (23 G; 30 mm), förpackad i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: en förfylld spruta och en nål

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras omedelbart efter användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För intravenös infusion ska Naloxone Accord spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %). 5 förfyllda sprutor av Naloxone Accord (2 mg) per 500 ml ger en koncentration på 4 mikrogram/ml.

Inspektera läkemedlet visuellt före användning. Använd endast klara och färglösa lösningar som är praktiskt taget fria från synliga partiklar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61956

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-03