

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Naltrexon Molteni 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg naltrexonhydroklorid (motsvarande 45 mg naltrexon).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 204 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Ljussgul, kapselformad filmdragerad tablett med brytskåra. Präglad med "R11" på ena sidan och "50" på andra sidan, tablettstorlek 13 x 6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som stödbehandling vid avvänjning av alkoholberoende patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Naltrexon Molteni skall initieras och övervakas av läkare med erfarenhet inom området. Naltrexon Molteni minskar alkoholintaget eftersom begäret efter alkohol minskar. Fler patienter klarar av att avstå från alkohol och undvika återfall.

Rekommenderad dos är 50 mg dagligen (1 tablett).

Eftersom behandling med Naltrexon Molteni är en tilläggsbehandling och fullständigt återhämtande från alkoholberoende är individuell, kan någon rekommendation avseende behandlingstid inte fastställas. Initialt bör en behandlingsperiod på 3 månader övervägas. En förlängning av behandlingsperioden kan dock bli nödvändig.

En dos på över 150 mg under en dag rekommenderas inte, eftersom detta kan leda till en högre förekomst av biverkningar.

Patienter som misstänks använda eller vara beroende av opioider måste provokationstestas med naloxon (se avsnitt 4.4). Testet kan uteslutas om det kan bekräftas att patienten inte tagit opiater 7-10 dagar före behandling med naltrexon.

Pediatrisk population:

Naltrexon skall inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom dokumentation avseende säkerhet och effekt i dessa åldersgrupper saknas.

Äldre:

Dokumentation beträffande säkerhet och effekt hos äldre patienter saknas för denna indikation.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut hepatit.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion.
- Opioidberoende patienter under pågående opioidmissbruk eftersom akuta abstinenssyndrom kan uppkomma.
- Positivt resultat från opioidscreening eller ett positivt provokationstest med naloxon.
- Samtidig användning av läkemedel innehållande opioider.
- Samtidig användning av metadon (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

I enlighet med nationella riktlinjer skall läkare med erfarenhet av behandling av alkoholberoende patienter initiera och övervaka behandlingen.

Naltrexon metaboliseras i stor utsträckning i levern och utsöndras huvudsakligen i urinen. Försiktighet skall därför iakttas vid administrering av läkemedlet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.3). Leverfunktionen bör kontrolleras både före och under behandlingen.

Det är inte ovanligt att alkoholberoende individer har försämrad leverfunktion. Onormala leverfunktionsvärden har rapporterats hos överviktiga och äldre patienter som behandlas med naltrexon i högre doser än vad som rekommenderas (upp till 300 mg/dag) och inte har missbrukat droger. Leverfunktionen bör kontrolleras både före och under behandlingen.

Patienter som behandlas med naltrexon kommer eventuellt inte få effekt av andra opioidinnehållande läkemedel, som t.ex. medel mot hosta, medel mot diarré och smärtstillande opioider. Vid behandling med naltrexon skall smärta behandlas endast med smärtstillande läkemedel utan opioida egenskaper (se avsnitt 4.3). Om patienten behöver behandlas akut med opioider, t.ex. opioidanalgetika eller anestetika, kan en högre dos än vanligt krävas för att uppnå önskad effekt. I dessa fall blir andningsdepressionen och cirkulationseffekterna kraftigare och förlängda. Symtom som beror på frisättning av histamin (riklig svettning, klåda och andra hud- och slemhinnereaktioner) kan också uppträda lättare. Patienten måste observeras och vårdas noggrant i dessa situationer.

Användning av naltrexon till opioidberoende patienter kan snabbt leda till abstinenssymtom. Symtomen kan utvecklas inom 5 minuter till 48 timmar. Abstinenssymtomen bör behandlas symtomatiskt.

Patienter skall upplysas om faran som uppstår vid försök att upphäva blockaden genom att tillföra höga doser av opioider, vilket efter avklingande av naltrexons effekt kan resultera i en akut opioidintoxikation som kan vara livshotande.

Patienter kan ha ökad känslighet för opioidinnehållande läkemedel efter behandling med naltrexon. Provokationstest med naloxon rekommenderas för att avslöja eventuell användning av opiater. Abstinenssymtom framkallade av naloxon är kortvarigare än symptom framkallade av Naltrexon Molteni.

Följande tillvägagångssätt rekommenderas för provokation:

Intravenös provokation

- 0,2 mg naloxon injiceras intravenöst
- Om inga oönskade reaktioner inträffar inom 30 sekunder injiceras ytterligare 0,6 mg naloxon intravenöst.

- Patienten observeras under ytterligare 30 minuter för tecken på eventuella abstinenssymptom.

Om utsättningssymptom uppkommer skall behandlingen med naltrexon inte påbörjas. Behandlingen kan påbörjas om testresultatet är negativt. Vid tveksamhet om patienten är opiat-fri, kan provokationstestet upprepas med en dosering på 1,6 mg. Vid utebliven reaktion kan 25 mg naltrexon hydroklorid administreras.

Ett naltrexon provokationstest skall ej utföras hos patienter med kliniskt uttalade utsättningssymptom eller med positiva resultat av opiater i urinen.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För närvarande är den kliniska och experimentella informationen om hur naltrexon påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel begränsad. Samtidig behandling med naltrexon och andra läkemedel skall ske med försiktighet och följas noggrant. Inga interaktionsstudier har utförts.

In vitro-studier har visat att varken naltrexon eller dess huvudmetabolit 6-beta-naltrexol metaboliseras av humana cytokrom P450-enzym. Det är därför inte sannolikt att farmakokinetiken hos naltrexon påverkas av hämmare av cytokrom P450-enzym.

Kombinationer som inte rekommenderas: opioid-derivat (analgetika, hostdämpande medel, substitutionsbehandling), centrala antihypertensiva (alfa-metyldopa).

Samtidig behandling med läkemedel som innehåller opioider ska undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns en risk för abstinenssymtom vid samtidig behandling med metadon i substitutionsbehandling.

Kombinationer som kräver försiktighet: barbiturater, bensodiazepiner, andra anxiolytika än bensodiazepiner (dvs meprobamat), hypnotika, sedativa antidepressiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, trimipramin), sedativa antihistaminer (H1-receptorblockare), neuroleptika (droperidol).

Letargi och somnolens har rapporterats efter samtidig administrering av naltrexon och tioridazin.

I en säkerhets- och tolerabilitetsstudie där naltrexon och akamprosot gavs samtidigt till alkoholberoende patienter, visades att administrering av naltrexon signifikant ökade nivåer av akamprosot i plasma. Interaktioner med andra psykofarmakologiska preparat (t.ex. disulfiram, amitriptylin, doxepin, litium, klozapin, benzodiazepiner) har inte undersökts.

Inga interaktioner mellan naltrexon och alkohol har påvisats.

Hittills har inga interaktioner mellan kokain och naltrexonhydroklorid setts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data från behandling av gravida kvinnor med naltrexonhydroklorid. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Uppgifterna är otillräckliga för att fastställa klinisk relevans. Den potentiella risken för människa är okänd. Naltrexon bör endast ges under graviditet om den behandlande läkaren bedömt att de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna.

Användningen av naltrexon hos gravida alkoholberoende patienter som får långtidsbehandling eller substitutionsbehandling med opiater, eller hos gravida patienter som är opioidberoende, skapar en risk

för akut abstinenssyndrom som kan få allvarliga konsekvenser för modern och fostret (se avsnitt 4.4). Administrering av naltrexon måste avbrytas om opioidanalgetika förskrivs (se avsnitt 4.5).

Amning

Det finns inga kliniska data från användning av naltrexonhydroklorid under amning. Det är okänt om naltrexon eller 6-beta-naltrexol utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas inte under behandling med naltrexon.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naltrexon Molteni kan försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att utföra potentiellt farligt arbete som att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: 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 ($< 1/10\ 000$).

MedDRA klassificering av organsystem	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 ($< 1/10\ 000$)
Infektioner och infestationer			oral herpes, tinea pedis		
Blodet och lymfsystemet			lymfadenopati	idiopatisk trombocytopenisk purpura	
Metabolism och nutrition		minskad aptit			
Psykiska störningar	nervositet, ångest, sömnsvårigheter	irritabilitet, affektiva störningar, förtvivlan, humörsvängningar	hallucinationer, förvirringstillstånd, depression, paranoia, desorientering, mardrömmar, agitation, störningar i libido, onormala drömmar	självmonds-tankar, självmordsförsök	eufori
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, rastlöshet	yrsel, vertigo	tremor, somnolens	talstörningar	
Ögon		ökad tårsekretion	dimsyn, ögonirritation, fotofobi, svullna ögon, ögonsmärta eller astenopi		
Öron och balansorgan		obehag i öronen, öronsmärta, tinnitus, vertigo			
Hjärtat		takykardi,			

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
		palpitationer, EKG-förändringar			
Blodkärn			fluktuationer i blodtrycket, rodnad		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		smärta i bröstorganen	nästäppa, obehag i näsan, rinorré, nysningar, orofaryngeal smärta, ökad mängd sputum, besvär med bihålorna, dyspné, hosta, gäspningar		
Magtarmkanalen	buksmärta, illamående och/eller kräkningar	diarré, förstoppning	flatulens, hemorrojder, magsår, muntorrhet		
Lever och gallvägar			leversjukdom, förhöjt bilirubin, hepatit (under behandling kan en ökning av levertransaminaser förekomma. Efter utsättandet av Naltrexon Molteni minskar transaminaserna till basnivå inom några veckor).	påverkan på leverfunktionen	
Hud och subkutan vävnad		hudutslag	seborré, klåda, akne, alopeci		exantem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	led- och muskelsmärter		lumsksmärta		rabdomyolys
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		fördröjd sädesuttömning, minskad potens			
Njurar och urinvägar		urinretention	pollakiuri, dysuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	törst, känsla av ökad energi, frossa, ökad svettning	ökad aptit, viktörlust, viktökning, pyrexia, smärta, perifer kyla i extremiteterna, värmekänsla		

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

Symtom

Den kliniska erfarenheten av patienter som intagit en överdos av naltrexon är begränsad. Inga tecken på toxicitet kunde ses hos friska frivilliga som erhöll 800 mg/dag under sju dagar.

Behandling

I händelse av överdos bör patienten övervakas noga och symptomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid alkoholberoende, ATC-kod: N07BB04

Naltrexon är en specifik opioidantagonist med endast minimalt agonistisk aktivitet. Naltrexon verkar genom stereospecifik konkurrens om receptorer huvudsakligen lokaliserade i det centrala och perifera nervsystemet. Naltrexon binder kompetitivt till dessa receptorer och blockerar åtkomsten för exogent tillförda opioider.

Verkningsmekanismen för naltrexon vid alkoholism är inte fullständigt klarlagd men det antas att påverkan på det endogena opioidsystemet spelar en viktig roll. Alkoholkonsumtion hos människa antas förstärkas av en alkoholinducerad stimulering av det endogena opioidsystemet.

Naltrexonbehandling leder inte till fysiskt eller mentalt beroende. Utvecklande av tolerans för den opioidantagoniserande effekten har inte setts.

Naltrexon är en icke-aversiv behandling och framkallar inte disulfiramliknande reaktioner efter alkoholintag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Naltrexon absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen efter oral administrering. Naltrexon genomgår en omfattande första-passage metabolism. Biotillgängligheten har uppskattats till ca 11%. Maximal plasmakoncentration nås inom ca 1 timme.

Distribution

Naltrexon har en stor distributionsvolym och 21% av den absorberade dosen är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Naltrexon hydroxyleras i levern till 6-beta-naltrexol och i något mindre grad till 2-hydroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol. Metaboliten 6-beta-naltrexol förekommer i minst 5 gånger högre nivåer i plasma än naltrexon. Både naltrexon och 6-beta-naltrexol bidrar till den observerade farmakologiska aktiviteten.

Eliminering

Läkemedlet utsöndras huvudsakligen som konjugat via njurarna. Halveringstiden i plasma är ca 4 timmar för naltrexon och 13 timmar för 6-beta-naltrexol.

Nedsatt leverfunktion

Fem till tio gånger högre plasmakoncentrationer av naltrexon har rapporterats hos cirrhotiska patienter.

Nedsatt njurfunktion

Naltrexons eller 6-beta-naltrexols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Naltrexon (100 mg/kg, ungefär 140 gånger högre än den terapeutiska dosen hos människa) ledde till en signifikant ökning av skendräktigheter hos råttor. En minskning av antalet dräktigheter hos parade honrättor sågs. Relevansen av dessa fynd för fertiliteten hos människa är okänd.

Naltrexon har visats ha embryocidal effekt hos råttor och kanin efter administrering av doser ungefär 140 gånger större än den terapeutiska dosen hos människa. Denna effekt sågs hos rättor som fått naltrexon 100 mg/kg före och under dräktighetstiden och hos kaniner som behandlats med naltrexon 60 mg/kg under organogenesen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat
Hypromellos
Makrogol
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/Aclar-aluminium blister: 14, 28, 56 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

L Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio SpA
Strada Statale 67
Fraz Granatieri
50018 Scandicci, Firenze
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50662

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-05-07/2020-05-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-10-21