

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naltrexon Vitaflo 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg naltrexonhydroklorid.

Innehåller laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Kapselformad, beige filmdragerad tablett med skåra på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som tilläggsbehandling i ett omfattande behandlingsprogram där även psykologisk terapi ingår för att stödja avhållsamhet vid alkoholberoende.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Naltrexon Vitaflo skall initieras och övervakas av läkare med erfarenhet inom området.

Naltrexon Vitaflo får inte administreras förrän ett provokationstest med naloxon har utförts med negativt resultat (se avsnitt 4.4).

Behandling med Naltrexon Vitaflo ska övervägas endast för patienter som har varit opioidfria i minst 7–10 dagar.

Dosering

Vuxna:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 50 mg naltrexonhydroklorid per dag (1 tablett).

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

Barn och ungdomar:

Naltrexon Vitaflo rekommenderas inte till patienter under 18 år. Säker användning hos barn är inte fastställd.

Äldre:

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

4.3 Kontraindikationer

Naltrexon Vitaflo är kontraindicerat:

- hos patienter med akut hepatit eller leversvikt.

- hos patienter som för närvarande är opioidberoende eftersom ett akut abstinenssyndrom kan uppkomma.
- hos alla patienter med positiv opioidscreening eller ett misslyckat provokationstest med naloxon (se avsnitt 4.4).
- för användning tillsammans med opioidinnehållande läkemedel.
- i kombination med metadon (se avsnitt 4.5).
- hos patienter med överkänslighet mot naltrexonhydroklorid eller mot något hjälpämne.
- hos patienter med svår njursvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Onormala leverfunktionsvärden har rapporterats hos överviktiga och äldre patienter som behandlas med naltrexon och inte har en historia av missbruk. Leverfunktionen bör kontrolleras både före och under behandlingen.

Det är inte ovanligt att opioidmissbrukande individer har försämrad leverfunktion. Dessutom är det inte ovanligt att alkoholberoende individer har förändrad leverfunktion. Förändrade leverfunktionsvärden har beskrivits hos överviktiga äldre patienter som behandlas med naltrexon mot alkoholism i högre doser än vad som rekommenderas (upp till 300 mg/dag). Leverfunktionen bör kontrolleras både före och periodiskt under behandlingen.

Ett abstinenssyndrom kan utlösas av Naltrexon Vitaflo hos opioidberoende patienter. Tecken och symtom kan utvecklas inom 5 minuter och vara upp till 48 timmar. Behandlingen bör vara symtomatisk och inkluderar eventuellt opioidadministrering.

Om en patient som får Naltrexon Vitaflo behöver behandlas akut med opioidanalgetika kan en högre dos opioidanalgetika än vanligt krävas för att uppnå samma terapeutiska effekt. I dessa fall kan andningsdepressionen bli kraftigare och förlängd och icke-receptormedierade effekter kan även uppträda (t.ex. svullnad av ansiktet, klåda, generaliserad hudrodnad, svettning och andra hud- och slemhinnesymtom som förmodligen orsakas av frisättning av histamin). I dessa situationer måste patienten övervakas av utbildad personal på sjukhus. Vid behandling med Naltrexon Vitaflo skall smärta behandlas endast med smärtstillande läkemedel utan opioida egenskaper.

Patienter skall upplysas om faran som uppstår vid försök att upphäva blockaden genom att tillföra höga doser av opioder, vilket efter naltrexoneffektens avklingande kan resultera i en akut opioidintoxikation som kan vara livshotande. Intag av stora opioiddoser under behandling med naltrexon kan leda till opioidförgiftning som kan vara livshotande på grund av försämrad andning och cirkulation.

Patienter ska varnas för samtidig användning av opioder (t.ex. opioder i hostmediciner, opioder för symtomatisk behandling av förkylning eller diarré osv.) under behandling med naltrexon.

Provokationstest med naloxon rekommenderas för screening av opioder. Abstinenssymtom framkallade av naloxon är kortvarigare än symtom framkallade av Naltrexon Vitaflo.

Provokationstest med naloxon får inte utföras på patienter med kliniskt signifikanta abstinenssymtom eller patienter med positivt test för opioder i urin.

Följande tillvägagångssätt rekommenderas för provokation:

Intravenös provokation

- 0,2 mg naloxon injiceras intravenöst
 - Om inga biverkningar 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 opioidfri, kan provokationstestet upprepas med en dosering på 1,6 mg. Vid utebliven reaktion kan 25 mg naltrexonhydroklorid administreras.

Behandling med naltrexon ska påbörjas först när opioider inte har använts under en tillräcklig lång period (ca 5 till 7 dagar för heroin och minst 10 dagar för metadon).

Det är känt att risken för självmord ökar hos substansmissbrukare med eller utan samtidig depression. Behandling med Naltrexon VitaFlo eliminerar inte denna risk.

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

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.

Studier, *in vitro*, har visat att varken naltrexon eller dess aktiva metabolit 6-beta-naltrexol metaboliseras av humana cytokrom P-450 enzymer. Det är därför inte sannolikt att farmakokinetiken hos naltrexon påverkas av hämmare av cytokrom P450-enzym.

Kombination kontraindicerad: opioidderivat (analgetika, hostdämpande, substitutionsbehandling).
Kombination av naltrexon med ett opioidinnehållande läkemedel är kontraindicerad.
Substitutionsbehandling med metadon: Det finns en risk för uppkomst av abstinens.

Kombination rekommenderas inte: centrala blodtryckssänkande medel (alfa-metyldopa).

Kombination som ska beaktas: barbiturater, bensodiazepiner, anxiolytika andra än bensodiazepiner (dvs. meprobamat), hypnotika, sedativa antidepressiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, trimipramin), lugnande antihistaminer H1, neuroleptika, (droperidol).

Hittills har inga interaktioner mellan kokain och naltrexonhydroklorid beskrivits.

Data från en säkerhets- och tolerabilitetsstudie där naltrexon och akamprosot gavs samtidigt till alkoholberoende patienter, visade på signifikant ökade nivåer av akamprosot i plasma.
Interaktioner med andra psykofarmakologiska preparat (t.ex. disulfiram, amitriptylin, doxepin, litium, klopazepam, bensodiazepiner) har inte undersökts.

Det finns inga kända interaktioner mellan naltrexon och alkohol.

Fall av letargi och somnolens har rapporterats efter samtidig administrering av naltrexon och tioridazin.

Samtidig användning av naltrexon och opioidinnehållande läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns inga kliniska data från behandling med naltrexonhydroklorid under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Data 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.

Användning av naltrexon hos gravida alkoholiserade patienter som får långvarig behandling med opiater eller substitutionsbehandling med opiater, eller hos gravida patienter som är opioidberoende, skapar en risk för akut abstinenssyndrom som kan få allvarliga konsekvenser för mamman och fostret (se avsnitt 4.4). Administreringen av naltrexon måste avbrytas om opiatanalgetika ordineras (se avsnitt 4.5).

Amning:

Det finns inga kliniska data från behandling med 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 Vitaflo kan försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att utföra potentiellt farliga uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats före eller under behandling med naltrexon. Frekvensen definieras enligt följande konvention:

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 ($< 1/10\ 000$)

De observerade biverkningarna av naltrexon förefaller vara likartade både hos alkoholister och opioidberoende patienter. Allvarliga biverkningar är ovanliga.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: lymfadenopati
Sällsynta: idiopatisk trombocytopen purpura

Psykiska störningar

Mycket vanliga: nervositet, ångest, sömnlöshet
Vanliga: irritabilitet, affektiva störningar
Mindre vanliga: hallucinationer, förvirringstillstånd, depression, paranoia, desorientering, mardrömmar, agitation, libidostörning, abnormala drömmar
Sällsynta: självmordstankar, självmordsförsök

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk, rastlöshet
Vanliga: yrsel
Mindre vanliga: tremor, somnolens

Ögon

Vanliga: ökad tårproduktion
Mindre vanliga: dimsyn, ögonirritation, ljuskänslighet, ögonsvullnad, ögonvärk eller astenopi

Hjärtat

Vanliga: takykardi, palpitationer, EKG-förändringar

Blodkärl

Mindre vanliga: blodtrycksfluktuationer, rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: smärtor i bröstkorgen

Mindre vanliga: nästäppa, näsobehag, rinnande näsa, nysning, smärta i munnen och svalget, ökad salivsekretion, bihåleproblem, andfåddhet, dysfoni, hosta, gäspning

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: buksmärta, illamående och/eller kräkningar

Vanliga: diarré, förstoppning

Mindre vanliga: flatulens, hemorrojder, sår, muntorrhet

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: leverproblem, förhöjt blodbilirubinvärde, hepatit (Under pågående behandling kan en ökning av levertransaminaser inträffa. Efter utsättning av Naltrexon Vitaflo normaliseras transaminaserna inom några veckor.)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag

Mindre vanliga: seborré, klåda, akne, håravfall

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: led- och muskelsmärter

Mindre vanliga: lumsksmärta

Mycket sällsynta: rabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: fördröjd sädesuttömning, minskad potens

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: pollakisuri, dysuri

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: öronbehag, öronvärk, tinnitus, vertigo

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: munherpes, fotsvamp

Metabolism och nutrition

Vanliga: nedsatt aptit

Allmänna symtom

Mycket vanliga: kraftlöshet

Vanliga: törst, ökad energi, frossa, ökad svettning

Mindre vanliga: ökad aptit, viktninskning, viktökning, feber, värk, perifer kyla, 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den kliniska erfarenheten av patienter som intagit en överdos av Naltrexon Vitaflo är begränsad. Inga tecken på toxicitet kunde ses hos friska frivilliga som fick 800 mg/dag under sju dagar. I händelse av överdos bör patienten övervakas noga och symtomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid alkoholberoende, ATC kod: N07BB04

Naltrexon är en specifik opioidantagonist med endast minimal agonistisk aktivitet. Naltrexon verkar genom stereospecifik konkurrens om receptorer huvudsakligen lokaliserade i det centrala och perifera nervsystemet. Naltrexon binder kompetitivt till dessa receptorer och motverkar effekterna av exogent tillförda opioider.

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

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

Naltrexon väcker inte motvilja mot alkohol och framkallar inte disulfiram liknande reaktioner efter alkoholintag.

Den mest märkbara effekten av naltrexonbehandling hos alkoholberoende patienter är att risken minskar för att en liten dos alkohol skall utlösa en period med okontrollerat drickande. Detta ger patienten en "andra chans" att undvika de annars ömsesidigt förstärkande mekanismerna i ett totalt återfall med fullständig kontrollförlust. Naltrexon verkar även ha effekt på primärt alkoholbegär ("craving"), eftersom det inte verkar förstärkande vid isolerad konsumtion av begränsade mängder alkohol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Naltrexon absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen efter oral administrering. Naltrexon undergår förstapassagemetabolism i levern och maximal plasmakoncentration erhålls inom cirka en timme.

Naltrexon hydroxyleras i levern huvudsakligen till den aktiva metaboliten 6-beta-naltrexol och i något mindre grad till 2-hydroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol.

Halveringstiden i plasma är ca 4 timmar för naltrexon, den genomsnittliga blodnivån är 8,55 ng/ml och plasmaproteinbindningen är 21 %. Halveringstiden i plasma är 13 timmar för 6-beta-naltrexol.

Läkemedlet utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 60 % av en peroral dos utsöndras inom 48 timmar som glukuroniderad 6-beta-naltrexol och naltrexon.

För patienter med cirros har fem till tio gånger högre plasmakoncentrationer av naltrexon rapporterats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Det finns emellertid bevis på levertoxicitet med ökande doser, eftersom reversibla ökningar av leverenzymvärden har setts hos

människa med terapeutiska och högre doser (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Naltrexon (100 mg/kg, ungefär 140 gånger högre än terapeutisk dos hos människa) ledde till en signifikant ökning av pseudo-graviditeter hos råttor. En minskning av antal graviditeter hos parade honråttor 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 råttor 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

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Cellulosapulver

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Krospovidon

Magnesiumstearat

Filmdragering: Opadry 31 F 27245 beige

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30 och 56 tabletter i blisterförpackning (PVC/PVDC/aluminium). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
A-1190 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21067

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 februari 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 19 april 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-09