

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Naltrexone Accord 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50,00 mg naltrexonhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 192,85 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan och plana på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För användning som tilläggsbehandling inom ramen för ett mångsidigt behandlingsprogram som innefattar psykologisk vägledning för att stödja abstinensen hos avgiftade patienter som har varit opioidberoende (se avsnitt 4.2 och 4.4) och alkoholberoende.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Behandling med naltrexon ska påbörjas och övervakas av läkare med lämplig erfarenhet.

Startdosen av naltrexonhydroklorid bör vara 25 mg (en halv tablett) för opioidberoende patienter och därefter den vanliga dosen om en tablett dagligen (= 50 mg naltrexonhydroklorid).

En missad dos kan hanteras genom att ge 1 tablett dagligen varje dag till nästa regelbundna dostilldelning.

Naltrexon som ges till opioidberoende personer kan framkalla livshotande abstinenssymptom. Patienter som misstänks använda eller vara beroende av opioider måste genomgå ett provokationstest med naloxon (se avsnitt 4.4). Test kan uteslutas om det kan bekräftas att patienten inte har tagit några opioider 7–10 dagar (urintest) före inledande behandling med naltrexon.

Eftersom naltrexon används som tilläggsbehandling, och fullständig rehabilitering hos opioidberoende patienter är individuell, kan någon rekommendation avseende behandlingstid inte fastställas. Initialt bör en behandlingsperiod på tre månader övervägas. En förlängning av behandlingsperioden kan emellertid bli nödvändig.

Den rekommenderade dosen för att understödja abstinens vid alkoholberoende är 50 mg dagligen (1 tablett). En dos på över 150 mg per dag är inte att rekommendera, eftersom det kan leda till högre frekvens av biverkningar.

Eftersom naltrexon används som tilläggsbehandling och fullständig rehabilitering hos alkoholberoende patienter är individuell, kan någon rekommendation avseende behandlingstiden inte fastställas. Initialt bör en behandlingsperiod på tre månader övervägas. En förlängning av behandlingsperioden kan emellertid bli nödvändig.

Dosregimen kan modifieras för att förbättra följsamheten till ett dosschema med tre doser i veckan enligt följande: administrering av 2 tabletter (=100 mg naltrexonhydroklorid) på måndag och onsdag och 3 tabletter (=150 mg naltrexonhydroklorid) på fredag.

Pediatrisk population

Naltrexon bör inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom kliniska data saknas för denna åldersgrupp. En säker användning hos barn har inte säkerställts.

Äldre

Det finns otillräckliga data för äldre patienter beträffande naltrexons säkerhet och effekt för denna indikation.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Akut hepatit
- Opioidberoende patienter med pågående opioidmissbruk, eftersom ett akut abstinenssyndrom kan utlösas.
- Positivt resultat för opioidscreening eller efter misslyckat provokationstest med naloxon.
- Användning tillsammans med ett opioidinnehållande läkemedel.
- I kombination med metadon (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enligt nationella riktlinjer bör behandlingen påbörjas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av opioid- och alkoholberoende patienter.

Intag av stora doser opioider under naltrexonbehandling kan medföra livshotande opioidförgiftning med försämring av andning och cirkulation.

Om naltrexon används till opioidberoende patienter kan ett abstinenssyndrom snabbt uppträda: de första symptomen kan debutera inom 5 minuter, de sista efter 48 timmar. Behandlingen av abstinenssymptom är symptomatisk.

Det är inte ovanligt att alkoholmissbrukande individer visar tecken på försämrad leverfunktion. Onormala parametrar vid leverfunktionstester har rapporterats från feta och äldre patienter som får naltrexon i doser högre än rekommenderat (upp till 300 mg/dag). Leverfunktionen bör kontrolleras före och under behandlingen. Speciell uppmärksamhet bör ägnas patienter med serumhalter av leverenzymmer som överskrider tre gånger normalvärdet och patienter med försämrad njurfunktion.

Onormala resultat från leverfunktionstester har rapporterats hos feta och äldre patienter som tar naltrexon och inte har någon anamnes på läkemedelsmissbruk. Leverfunktionstester bör göras både före och under behandlingen.

Patienter måste varnas för samtidigt bruk av opioider (t.ex. opioider i hostmedicin, opioider i symptomatisk medicinering för behandling av förkylning eller opioider i medel mot diarré etc.) under naltrexonbehandling (se avsnitt 4.3).

Naltrexonbehandling får inledas först när opioiden har varit utsatt tillräckligt länge (omkring 5 till 7 dagar för heroin och minst 10 dagar för metadon).

Om en patient behöver behandlas med opioider, t.ex. opioidanalgesi eller anestesi i en nödsituation, kan den nödvändiga dosen vara större än normalt. I dessa fall kommer andningsdepressionen och cirkulationseffekterna att vara djupare och långvarigare. Symptom som har samband med histaminfrisättning (generaliserat erytem, svettning, klåda och andra hud- och mukokutana manifestationer) kan också oftare förekomma. Patienten kräver särskild uppmärksamhet och vård i dessa situationer.

Under behandling med naltrexon bör smärtsamma tillstånd enbart behandlas med icke-opioida analgetika.

Patienter bör varnas för att stora opioiddoser, som tas för att övervinna blockaden, när naltrexoneffekten upphört kan resultera i en akut opioidöverdos med möjlig dödlig utgång.

Patienter kan vara känsligare för opioidinnehållande läkemedel efter behandling med naltrexon. Patienter som misstänks använda eller vara beroende av opioider måste genomgå ett provokationstest med naloxon, om det inte kan verifieras att de inte har tagit några opioider på 7–10 dagar (urintest) före inledandet av behandlingen med naltrexon.

Ett abstinenssyndrom som utlösts av naloxon varar kortare tid än ett som framkallats av naltrexon.

Rekommenderad procedur är följande:

Intravenös provokation

- Intravenös injektion av 0,2 mg naloxon.
- Om ingen biverkning uppträder efter 30 sekunder, kan en ytterligare intravenös injektion av 0,6 mg naloxon ges.
- Patienten bör i 30 minuter kontinuerligt observeras med avseende på synliga tecken på abstinenssymptom.

Om symptom på abstinens uppträder får behandling med naltrexon inte sättas in. Om testresultatet är negativt, kan behandlingen påbörjas. Om tvivel föreligger om att patienten är opioidfri, kan provokationen upprepas med dosen 1,6 mg. Om ingen reaktion utlöses av detta, kan 25 mg naltrexonhydroklorid administreras till patienten.

Ett provokationstest med naloxonhydroklorid ska inte göras på patienter med kliniskt uttalade abstinenssymptom och inte heller vid positiva urintester på opioider.

Naltrexon metaboliseras extensivt av levern och utsöndras framför allt med urinen. Därför bör försiktighet iaktas vid administrering av läkemedlet till patienter med försämrad lever- eller njurfunktion. Leverfunktionstester bör göras både före och under behandlingen.

Det är känt att självmordsrisken är ökad hos drogmissbrukare med eller utan samtidig depression. Behandling med naltrexontabletter eliminerar inte denna risk.

Laktos

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För närvarande är kliniska erfarenheter och experimentella data om effekten av naltrexon på farmakokinetiken för andra substanser begränsade. Samtidig behandling med naltrexon och andra läkemedel bör göras med försiktighet och noga följas upp.

Inga interaktionsstudier har genomförts.

In vitro-studier har visat att varken naltrexon eller dess huvudmetabolit 6- β -naltrexol metaboliseras av humana CYP450-enzym. Därför är det osannolikt att farmakokinetiken för naltrexon påverkas av cytochrom P450-enzymhämmande läkemedel.

Samtidig administrering rekommenderas inte: opioidderivat (analgetika, antitussiva, substitutionsbehandlingar), centralt verkande antihypertensiva (alfa-metyldopa).

Samtidig administrering av naltrexon och ett opioidinnehållande läkemedel bör undvikas.

Metadon i substitutionsbehandling. Det finns risk för start av abstinenssyndrom.

Samtidig administrering att beakta: barbiturater; bensodiazepiner, anxiolytika andra än bensodiazepiner (t.ex. meprobamat), hypnotika, sedativa antidepressiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, trimipramin), sedativa antihistaminika H1, neuroleptika (droperidol).

Data från en säkerhets- och tolerabilitetsstudie av samadministrering av naltrexon och akamprosot till icke-behandlingssökande, alkoholberoende individer visade att naltrexonadministrering signifikant ökade plasmakoncentrationen av akamprosot. Interaktioner med andra psykofarmakologiska medel (t.ex. disulfiram, amitriptylin, doxepin, litium, klorazepat, bensodiazepiner) har inte undersökts.

Hittills har ingen interaktion mellan kokain och naltrexonhydroklorid beskrivits.

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 opioidinnehållande läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data om användning av naltrexonhydroklorid under graviditet. Data från djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Data är otillräckliga för att ge klinisk relevans. Den potentiella risken för människa är okänd. Naltrexon bör ges till gravida kvinnor endast när ansvarig läkare bedömer att de potentiella fördelarna väger upp den tänkbara risken.

Användningen av naltrexon till gravida alkoholpatienter som får långtidsbehandling med opiater eller substitutionsbehandling med opiater, eller till gravida patienter som är opioidberoende, skapar en risk för akut abstinenssyndrom som kan ha allvarliga konsekvenser för modern och fostret (se avsnitt 4.4). Naltrexonadministrering måste sättas ut om opiatanalgetika ordinerats (se avsnitt 4.5).

Amning:

Det finns inga kliniska data om användning av naltrexonhydroklorid under amning. Det är okänt om naltrexon eller 6-beta-naltrexol utsöndras i bröstmjölk hos människa. Under behandling avråds från amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naltrexon kan försämra de mentala och/eller fysiska förmågor som krävs för utförande av potentiellt farliga uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar listas efter organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA:s klassificering av organsystem	
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Oral herpes
	Tinea pedis
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Lymfadenopati
Sällsynta	Idiopatisk trombocytopen purpura
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar:	
Mycket vanliga	Nervositet
	Ängest
	Sömnlöshet
Vanliga	Affektiva störningar
	Nedstämdhet
	Irritabilitet
	Stämningsvariationer
Mindre vanliga	Hallucination
	Förvirringstillstånd
	Depression
	Paranoia
	Desorientering
	Mardrömmar
	Agitation
	Libidostörningar
	Abnorma drömmar
Sällsynta	Självordstankar
	Självordsförsök
Mycket sällsynta	Eufori
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
	Sömnstörningar
	Rastlöshet
Vanliga	Svindel

	Frossbrytningar
	Vertigo
Mindre vanliga	Tremor
	Somnolens
Sällsynta	Talrubbingar
Ögon	
Vanliga	Ökad tårproduktion
Mindre vanliga	Dimsyn
	Ögonirritation
	Fotofobi
	Ögonsvullnad
	Ögonsmärta
	Astenopi
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Öronbesvär
	Öronvärk
	Tinnitus
	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga	Takykardi
	Palpitationer
	EKG-förändringar
Blodkärl	
Mindre vanliga	Blodtrycksvariationer
	Flushing
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Bröstsmärtor
Mindre vanliga	Nästäppa
	Obehag i näsan
	Rinorré
	Nysningar
	Mun-svalgsmärta
	Ökad salivproduktion
	Bihålebesvär
	Dyspné
	Dysfoni
	Hosta
	Gäspningar
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmärtor
	Bukkramp
	Illamående och kräkningstendens
	Kräkningar
Vanliga	Diarré
	Förstoppning
Mindre vanliga	Flatulens
	Hemorroider
	Ulkus
	Muntorrhet
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Leverbesvär
	Förhöjt blodbilirubin

	Hepatit
	Under behandlingen kan en ökning av levertransaminaser förekomma. Efter utsättande av naltrexon sjönk transaminaserna till baseline inom några veckor.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Utslag
Mindre vanliga	Seborré
	Pruritus
	Akne
	Alopeci
Mycket vanliga	Exantem
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Mycket vanliga	Artralgi
	Myalgi
Mindre vanliga	Ljumsksmärtor
Mycket sällsynta	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urinretention
Mindre vanliga	Pollakisuri
	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Försenad ejakulation
	Erektill dysfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Svaghet
	Asteni
Vanliga	Aptitförlust
	Törst
	Ökad energi
	Frysningar
	Hyperhidros
Mindre vanliga	Aptitökning
	Viktninskning
	Viktökning
	Pyrexia
	Smärta
	Perifer köldkänsla
	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 via Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

- Den kliniska erfarenheten av naltrexonöverdosering till patienter är begränsad.
- Det fanns inga tecken på toxicitet hos frivilliga som fick 800 mg/dag i sju dagar.

Behandling

- Vid överdosering ska patienten övervakas och behandlas symptomatiskt i en noga kontrollerad miljö.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet; medel vid behandling av beroendetillstånd, medel vid alkoholberoende
ATC-kod: N07BB04

Naltrexon är en specifik opioidantagonist med endast minimal agonistaktivitet. Den verkar genom stereospecifik kompetition vid receptorer som huvudsakligen är lokaliserade i det centrala och perifera nervsystemet. Naltrexon binds kompetitivt till dessa receptorer och blockerar tillträdet för exogent tillförda opioider.

Naltrexonbehandling leder inte till fysiskt eller psykiskt beroende. Ingen tolerans gentemot den opioidantagoniserande effekten kan observeras.
Naltrexone Accord minskar risken för återfall och verkar stödjande vid opioidabstinens.

Naltrexone Accord är en icke-aversiv behandling och utlöser inga reaktioner efter opioidintag. Därför framkallas inga reaktioner av disulfiramtyp.

Verkningsmekanismen för naltrexon vid alkoholism är inte helt klarlagd, men en interaktion med det endogena opioidsystemet misstänks spela en viktig roll. Alkoholkonsumtion hos människa har hypotetiskt antagits verka förstärkande via en alkoholinducerad stimulering av det endogena opioidsystemet.

Naltrexon är inte någon aversiv behandling och utlöser inte någon disulfiramtyp av negativ reaktion vid alkoholintag.

Den mest framträdande effekten av naltrexonbehandling av alkoholberoende patienter tycks vara en minskning av risken för ett totalt återfall med okontrollerat supande (binge-drinking) efter intag av en begränsad mängd alkohol.

Det ger patienten en ”andra chans” att undvika de annars ömsesidigt förstärkande mekanismerna i ett totalt återfall med fullständig kontrollförlust. Naltrexon tycks också ha en effekt på det primära kravet, eftersom det inte verkar förstärkande vid isolerad konsumtion av begränsade mängder alkohol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Naltrexon absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen efter oral administrering.

Metabolism

Substansen uppvisar en första passage-effekt i levern och maximal plasmakoncentration uppnås inom cirka en timme.

Naltrexon hydroxyleras i levern framför allt till den viktigaste aktiva metaboliten 6-beta-naltrexol och, i mindre omfattning, till 2-hydroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol.

Halveringstiden för naltrexon i plasma är cirka 4 timmar, medelkoncentrationen i blod är 8,55 mg/ml och plasmaproteinbindningen är 21 %. Halveringstiden i plasma för 6-beta-naltrexol är 13 timmar.

Eliminering

Läkemedlet utsöndras framför allt via njurarna. Cirka 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

Prekliniska uppgifter påvisar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhet, farmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och karcinogenicitet. Det finns dock vissa hållpunkter för hepatotoxicitet vid ökande dos, eftersom reversibla öknings av leverenzymmer har påvisats hos människa vid terapeutiska och högre doser (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Naltrexon (100 mg/kg, cirka 140 gånger den terapeutiska dosen för människa) framkallade en signifikant ökning av skendräktighet hos råttor. En minskning av dräktighetsfrekvens hos parade råtthonor förekom också. Relevansen av dessa observationer för fertiliteten hos människa är inte känd.

Naltrexon har visats ha en embryocid effekt hos råttor och kanin efter doser på cirka 140 gånger den terapeutiska dosen för människa. Denna effekt påvisades hos råttor, som fått 100 mg/kg naltrexon före och under dräktigheten, och hos kaniner behandlade med 60 mg/kg naltrexon under organogenesfasen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E 433)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Naltrexone Accord är förpackade i vit ogenomskinlig PVC/PE/Aclar – Alu-blister- och Alu-Alu-blisterförpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50 och 56 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53117

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-02-04/2020-11-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-01