

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Respinal 1,26 mg nässpray, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje behållare med nässpray avger 1,26 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En dos innehåller 20 mikrogram bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning (nässpray).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Respinal är avsett för akut behandling av känd eller misstänkt opioidöverdos som yttrar sig som andningsdepression och/eller depression av centrala nervsystemet, både i och utanför vårdinrättningar.

Respinal är avsett för vuxna.

Respinal ersätter inte akut läkarvård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 1,26 mg administrerat i en näsborre (en nässpray).

Om andningen stabiliserats ska patienten övervakas och placeras i stabilt sidoläge tills sjukvårdspersonal är på plats.

Respinal ges till opioidberoende patienter, särskilt då det föreligger risk för allvarliga abstinensbesvär. I vissa fall kan ytterligare doser vara nödvändiga. Lämplig maximal dos Respinal beror på situationen. Om patienten inte svarar ska den andra dosen administreras efter 2–3 minuter. Om patienten svarar på den första administreringen, men sedan får återfall av andningsdepression ska den andra dosen administreras omedelbart. Ytterligare doser (om tillgängliga) ska administreras omväxlande i höger och vänster näsborre och patienten ska övervakas medan akutsjukvård inväntas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Respinal har inte fastställts hos barn och ungdomar. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Administreringssätt

Nasal användning.

Respinal ska administreras så snart som möjligt för att undvika skada på det centrala nervsystemet eller dödsfall.

Utförliga anvisningar om hur Respinal ska användas ges i bipacksedeln.

Behållaren innehåller endast en dos. Ladda eller testa inte behållaren före administrering. Återanvänd inte behållaren efter administrering.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Instruera patienter/användare om korrekt användning av Respinal

Respinal är avsett att administreras som en del av en återupplivning vid fall av misstänkt överdos där opioida läkemedel kan vara involverade eller misstänks, troligen utanför vårdinrättningar. Vårdpersonal ska därför vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att patienten och/eller personer som kan komma att administrera Respinal fullständigt förstår Respinals indikationer och användning.

Vårdpersonal ska beskriva vilka symtom som tyder på sannolik diagnos på depression av centrala nervsystemet (CNS)/andningsdepression, indikationen och bruksanvisningen för patienten och/eller personer som kan komma att administrera denna produkt till en patient med en känd eller misstänkt opioidöverdos. Detta bör utföras i enlighet med utbildningsmaterialet för Respinal.

Respinal innehåller en enkel dos naloxon. Patienter och vårdgivare ska därför få lämpliga instruktioner om hur behållaren används och att den inte ska laddas eller testas före administrering, samt att den inte kan återanvändas efter administrering av dosen (se avsnitt 4.2).

Övervakning av patientens respons

Administrera ytterligare doser enligt behov om patientens svar på behandlingen inte är tillräcklig eller om patienten svarar på behandlingen men sedan får återfall av andningsdepression. Se avsnitt 4.2.

Vikten av att uppsöka läkarvård

Patienter ska övervakas tills kvalificerad sjukvårdspersonal är på plats. Effekten av de flesta opioider kan vara längre än effekten av Respinal, vilket kan leda till återfall av andningsdepression och/eller depression av centrala nervsystemet efter initial förbättring av symtomen. Därför är det viktigt att genast uppsöka akut läkarvård och att hålla patienten under kontinuerlig övervakning.

Naloxons effektivitet

Naloxon har inte effekt mot depression av centrala nervsystemet eller andningsdepression som orsakats av icke-opioida läkemedel. Reverseringen av andningsdepression orsakad av partiella agonister eller blandade agonister/antagonister såsom buprenorfin och pentazocin kan vara ofullständig och kräva högre doser naloxonhydroklorid eller upprepade administreringar. Intranasal absorption och effekt av naloxon kan vara förändrad hos patienter med skadade nässlemhinnor och septumdefekter. Vid ett ofullständigt svar ska andningen assisteras mekaniskt.

Opioidabstinenssyndrom

Snabb reversering av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan framkalla akut abstinenssyndrom. Abstinensens svårighetsgrad och duration beror på naloxondosen samt graden och typen av opioidberoende. Se avsnitt 4.8. Patienter som får opioider för lindring av kronisk smärta kan uppleva smärta och opioidabstinenssymtom när Respinal administreras.

Respinal innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid. Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Naloxon framkallar ett farmakologiskt svar på grund av interaktionen med opioider och opioidagonister. Vid användning av standarddoser naloxonhydroklorid förekommer ingen interaktion med barbiturater eller lugnande medel. När det administreras till opioidberoende personer kan naloxon orsaka akuta abstinenssymtom hos vissa individer. Hypertoni, hjärtarytmi, lungödem och hjärtstillestånd har beskrivits, oftare när naloxon används postoperativt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administrering av naloxon kan minska den analgetiska effekten av opioider som används främst för att ge smärtlindring på grund av dess antagonistiska egenskaper (se avsnitt 4.4).

När naloxon ges till patienter som har fått buprenorfin som ett analgetikum kan fullständig analgesi återställas. Denna effekt förmodas bero på den bågformade dos-responskurvan för buprenorfin med avtagande analgesi vid höga doser. Reversering av andningsdepression orsakad av buprenorfin är dock begränsad.

Data avseende interaktion med alkohol är oklara. Hos patienter med multipel intoxikation med opioider och sedativa medel eller alkohol, kan resultatet av naloxonadministreringen bli fördröjd, beroende på orsaken till intoxikationen.

Allvarlig hypertoni har rapporterats vid användning av naloxon i fall av koma orsakad av klonidinöverdos.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av naloxon i gravida kvinnor. Djurstudier har endast visat reproduktionstoxikologiska effekter vid maternellt toxiska doser. Den potentiella risken för människa är okänd. Respinal ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med naloxon.

Hos gravida kvinnor som har behandlats med Respinal ska fostret övervakas för tecken på fetal distress.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk hos människa och det har inte fastställts om spädbarn som blir ammade påverkas av naloxon. Eftersom naloxon praktiskt taget inte är oralt biotillgängligt är dess potential att påverka ett ammat spädbarn dock försumbar. Försiktighet bör iaktas när naloxon administreras till en ammande kvinna, men det finns ingen anledning att avbryta amningen. Ammade barn till mödrar som har behandlats med Respinal ska övervakas med avseende på sedering eller irritabilitet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av naloxon på fertilitet, men data från studier på råttor (se avsnitt 5.3) visar inga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som har fått naloxon för att upphäva effekterna av opioider ska uppmanas att inte köra bil, använda maskiner eller hålla på med andra aktiviteter som kräver fysisk eller mental ansträngning under minst 24 timmar, eftersom effekten av opioider kan återkomma.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste läkemedelsbiverkningen som observerats efter administrering av naloxon är illamående (mycket vanligt). Snabb reversering av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan framkalla akut abstinenssyndrom.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats med Respinal och/eller andra naloxoninnehållande läkemedel under kliniska studier samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. Biverkningarna anges nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenskategorierna har tilldelats de biverkningar som anses vara åtminstone möjligtvis relaterade till naloxon och definieras som 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).

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga:	Tremor
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi
Mindre vanliga:	Arytmi, bradykardi
Mycket sällsynta:	Hjärtflimmer, hjärtstillestånd
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotoni, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Hyperventilering
Mycket sällsynta:	Pulmonellt ödem
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Illamående
Vanliga:	Kräkningar
Mindre vanliga:	Diarré, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Hyperhidros
Mycket sällsynta:	Erythema multiforme
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Abstinenssyndrom (hos patienter som är beroende av opioider)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Drogabstinenssyndrom

Tecken och symtom på drogabstinens innefattar rastlöshet, irritabilitet, hyperestesi, illamående, kräkningar, gastrointestinal smärta, muskelspasmer, dysfori, sömnlöshet, ångest, hyperhidros, piloerektion, takykardi, blodtryckshöjning, gäspningar och pyrexia. Beteendeförändringar, inklusive våldsamt beteende, nervositet och agitation kan också observeras.

Blodkärl

I rapporter om intravenöst/intramuskulärt naloxon: hypotoni, hypertoni, hjärtarytmi (inkluderande kammartakykardi och kammarflimmer) och lungödem har förekommit med postoperativ användning av naloxon. Kardiovaskulära biverkningar har oftare förekommit hos postoperativa patienter med en preexisterande kardiovaskulär sjukdom eller hos patienter som får andra läkemedel som ger liknande kardiovaskulära biverkningar.

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Med tanke på indikationen och den breda terapeutiska marginalen är fall av överdosering inte att vänta. Engångsdoser på 10 mg naloxon som administrerats intravenöst har tolererats utan biverkningar eller förändringar i laboratorievärden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Naloxon är ett semisyntetiskt morfinderivat (N-allyl-nor-oxymorfon) och en specifik opioidantagonist som motverkar den opioida effekten genom att tävla om samma bindningsplatser på receptorn. Effekten beror på antagonism av my-, kappa- och delta-opioidreceptorer. Antagonismen av my-receptorn återställer respirationen.

Farmakodynamiska effekter

Naloxon motverkar effekten av opioider, inklusive andningsdepression, sedering och hypotoni. Det har mycket hög affinitet till opioidreceptorer och undantränger därför såväl opioidagonister som partiella antagonister, t.ex. pentazocin och nalorfin. Naloxon motverkar inte depression av centrala nervsystemet orsakad av hypnotika eller andra icke-opioida medel och har inte de agonistiska eller morfinliknande egenskaper som andra opioidantagonister har.

Vid fall av opioidberoende kommer administrering av naloxon att öka symtomen på fysiskt beroende. De farmakologiska effekterna av naloxon observeras vanligen inom 2 minuter efter administrering. Den antagonistiska effektens duration är dosberoende men är vanligen 1–4 timmar. Behovet av upprepade doser beror på kvantitet, typ och administreringssätt av den opioid som ska motverkas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en farmakokinetisk studie på 22 friska frivilliga vuxna jämfördes den relativa biotillgängligheten av en nässpray i en näsborre (total dos om 1,4 mg naloxonhydroklorid, motsvarande 1,26 mg naloxonbas som getts som 0,1 ml av en lösning innehållande 14 mg/ml naloxonhydroklorid) och två nässprayer i samma näsborre (total dos om 2,8 mg naloxonhydroklorid, motsvarande två gånger 1,26 mg naloxonbas som getts som 2 x 0,1 ml av en lösning innehållande 14 mg/ml naloxonhydroklorid) med en enkeldos om 0,8 mg naloxonhydroklorid som intramuskulär injektion och 0,4 mg naloxonhydroklorid som intravenös injektion. Absolut biotillgänglighet för nässpray var i genomsnitt $0,49 \pm 0,24$. Resultaten presenteras i tabell 1 nedan.

Tabell 1. Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för naloxon efter administrering av Respinal samt naloxonhydroklorid intramuskulärt och intravenöst till friska frivilliga.

Parameter	1,4 mg/dos intranasal – en dos	1,4 mg/dos intranasal – två doser	0,8 mg intramuskulär injektion	0,4 mg intravenös injektion
t_{max} (min)	20,16	20,7	13,62	3,48*
C_{max} (ng/ml)	2,356	4,181	3,734	7,437*
AUC_{0-last} (h*ng/ml)	2,622	5,232	3,091	1,839
AUC_{0-inf} (h*ng/ml)	2,842	5,469	3,431	2,087
t_{1/2} (h)	1,216	1,162	1,414	1,239
Dosnormaliserad relativ biotillgänglighet (%) intranasal vs. i.m.	0,52			

* Tid och koncentration vid första provtagning = 2 minuter

2 och 5 minuter efter administrering av 1,4 mg Respinal intranasalt var genomsnittlig plasmakoncentration av naloxon 0,5475 ng/ml (23 % av C_{max}) respektive 0,9519 ng/ml (40 % av C_{max}). Debut av verkan efter intranasal administrering kan rimligen förväntas ske hos varje individ innan t_{max} har uppnåtts. Motsvarande genomsnittliga plasmakoncentrationer av naloxon 2 och 5 minuter efter administrering av 0,8 mg naloxon intramuskulärt var 1,4979 ng/ml (40 % av C_{max}) respektive 3,1551 ng/ml (85 % av C_{max}).

Distribution

Naloxon är ett mycket lipofilt ämne och efter parenteral administrering är distributionen snabb och omfattande till kroppsvätskor och vävnader, inklusive hjärnan. Naloxon passerar lätt placentan. Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Plasmaproteinbindning förekommer men är relativt låg (32–45 %). Naloxon binder huvudsakligen till plasmaalbumin, men också i betydande grad till andra beståndsdelar i plasma än albumin.

Metabolism

Naloxon metaboliseras i levern, huvudsakligen via glukuronidkonjugering. Den viktigaste metaboliten är naloxon-3-glukuronid.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering hos vuxna är cirka 1–1,5 timmar efter parenteral administrering. I en farmakokinetisk studie fanns inga betydande skillnader i eliminering efter administrering av Respinal och formuleringar med 0,8 mg i.m. eller 0,4 mg i.v.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Genotoxicitet och karcinogenitet

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter. Däremot konstaterades negativa resultat i ett *in vitro*-genmutationstest på HGPRT från V79-celler från kinesisk hamster, och i ett *in vivo*-test för kromosomavvikelser i benmärg hos råttor. Sammantaget tyder det samlade bevismaterialet på att naloxon medför minimal, om någon, risk för genotoxicitet och karcinogenitet hos människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Naloxon hade ingen effekt på fertilitet och reproduktion hos råttor eller tidig embryoutveckling hos råttor och mus. Naloxon är inte teratogent hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon
Glycerol
Dinatriumedetat
Bensalkoniumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumhydroxid (för reglering av pH)
Saltsyra (för reglering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.
Förvara endosbehållarna i skyddsförpackningen av plast. Ljuskänsligt.
Förvara blisterförpackningarna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den inre behållaren består av en flaska av typ I-glas med en klorbutylgummipropp inuti en spraybehållare med aktuator och munstycke av polypropen samt kanyl av rostfritt stål.

Förpackningsstorlekar:

Kartong med 1 skyddsförpackning av plast innehållande 2 endosbehållare med 0,1 ml nässpray.
Kartong med 10 skyddsförpackningar av plast innehållande 2 endosbehållare vardera med 0,1 ml nässpray.
Kartong med 6 blisterförpackningar innehållande 1 endosbehållare vardera med 0,1 ml nässpray.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 56276

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 31. augusti 2018
Datum för förnyat godkännande: 14 juni 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-16