

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nexodal 0,4 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää 0,4 mg naloksonihydrokloridia (naloksonihydrokloridihydraattina).

Apuaine: 1 ml sisältää 3,54 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos

pH = 3,0–4,0

osmolaliteetti = 0,3 Osmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luonnollisten tai synteettisten opioidien sekä osittain agonististen/antagonististen opioidien aiheuttaman keskushermostoa lamaavan vaikutuksen ja erityisesti hengityslaman täydellinen tai osittainen kumoaminen.

Epäillyn akuutin opioidiyliannostuksen tai myrkytyksen diagnosointi.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Valmiste voidaan injisoida laskimoon (i.v.), lihakseen (i.m.) tai se voidaan antaa infuusiona laskimoon.

Lisätietoja yhteensopimattomuuksista ja ohjeita valmisteen laimentamiseen ennen antoa, ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

Naloksonihydrokloridia tulisi antaa lihakseen vain silloin, kun valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista.

Nopein vaikutus saadaan antamalla valmiste laskimoon, minkä vuoksi antoa laskimoon suositellaan akuuteissa tilanteissa.

Kun naloksonihydrokloridi annetaan lihakseen, on huomioitava, että vaikutus alkaa hitaammin kuin annettaessa valmiste laskimoon. Kun valmiste annetaan lihakseen, valmisteen vaikutusaika on kuitenkin pidempi. Vaikutusajan kesto riippuu naloksonihydrokloridin annoksesta ja antotavasta, ja se vaihtelee 45 minuutin ja 4 tunnin välillä.

Lisäksi on huomioitava, että lihakseen annettaessa tarvittavat annokset ovat yleensä suurempia kuin laskimoon annettaessa ja että tarvittava annos on määriteltävä yksilöllisesti.

On mahdollista, että tiettyjen opioidien vaikutusaika on pidempi kuin naloksonihydrokloridin vaikutusaika. Tämän vuoksi potilaiden tilaa on seurattava jatkuvasti ja annettava tarvittaessa uusi annos.

Annostus

Luonnollisten tai synteettisten opioidien sekä osittain agonististen/antagonististen opioidien aiheuttaman keskushermostoa lamaavan ja erityisesti hengityslaman täydellinen tai osittainen kumoaminen.

Aikuiset

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti siten, että optimaalinen hengitysvaste saavutetaan ja samalla pidetään kuitenkin yllä haluttu analgesia-aste. Yleensä 0,1–0,2 mg:n naloksonihydrokloridiannos injektiona laskimoon on riittävä. Tarvittaessa voidaan antaa 2–3 minuutin välein 0,1 mg:n uusintainjektio laskimoon, kunnes saavutetaan haluttu hengityksen ja tajunnantaso. Uusintainjektio voi olla tarpeen vielä 1–2 tunnin kuluttua riippuen vaikuttavasta aineesta, jonka vaikutus halutaan kumota (lyhyt- vai pitkävaikutteinen), annetusta annoksesta, antoajankohdasta ja antotavasta.

Nexodal 0,4 mg/ml voidaan antaa vaihtoehtoisesti infuusiona laskimoon, jos tiettyjen opioidien vaikutuksen kesto on pidempi kuin boluksena laskimoon annetun naloksonihydrokloridin vaikutusaika.

Infuusionopeus määritellään yksilöllisesti sen mukaan, millaisen vasteen potilas saa laskimoon annettuun bolusinjektioon ja laskimoon annettuun infuusioon (ks. kohta 6.6).

Lapset ja nuoret

Naloksonihydrokloridin aloitusannos on 0,01–0,02 mg/kg laskimoon 2–3 minuutin välein, kunnes saavutetaan tyydyttävä hengityksen ja tajunnantaso. Potilaan vasteesta, annoksesta ja annetun opiaatin vaikutuksen kestosta riippuen 1–2 tunnin välein annettavat lisäannokset voivat olla tarpeen. Lasten ja nuorten annostus voi vaihdella paikallisten hoitosuositusten mukaan.

Iäkkäät potilaat

Naloksonihydrokloridia on annettava varoen iäkkäille potilaille, jotka sairastavat jo ennestään sydän- ja verisuonitautia tai saavat mahdollisesti sydäntoksisia lääkkeitä, koska leikkauspotilailla on esiintynyt naloksonihydrokloridin annon jälkeen vakavia sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten kammiotakykardiaa ja kammiövärinää.

Epäillyn akuutin opioidiyliannostuksen tai myrkytyksen diagnoosi ja hoito

Aikuiset

Aikuisten tavanomainen aloitusannos on 0,4–2 mg naloksonihydrokloridia laskimoon. Jos hengitystoiminta ei palaudu halutulle tasolle välittömästi laskimoon annetun injektion jälkeen, laskimoon annettava injektio voidaan uusida 2–3 minuutin välein. Naloksonihydrokloridi voidaan antaa myös lihakseen, jos sen antaminen laskimoon ei ole mahdollista.

Jos 10 mg:n naloksonihydrokloridiannoksella ei saada potilaan tilaa kohenemaan merkitsevästi, on syytä epäillä, että lama ei johdu pelkästään opioideista, vaan joko kokonaan tai osittain muista patologisista tiloista tai vaikuttavista aineista.

Lapset ja nuoret

Lasten tavanomainen aloitusannos on 0,01 mg naloksonihydrokloridia/painokilo (mg/kg) laskimoon. Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei saada, voidaan antaa suurempi lisäannos 0,1 mg/kg. Potilaasta riippuen, infuusio laskimoon voi myös olla tarpeen. Jos valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista, Nexodal 0,4 mg/ml voidaan antaa injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg) useaan annokseen jaettuna.

Lasten ja nuorten annostus voi vaihdella paikallisten hoitosuositusten mukaan.

Vastasyntyneet, joiden äidit ovat saaneet opioideja

Tavanomainen annostus on 0,01 mg naloksonihydrokloridia painokiloa kohden (mg/kg) laskimoon. Jos hengitystoiminnot eivät palaudu tyydyttäväksi tällä annoksella, injektio voidaan uusida 2–3 minuutin välein. Jos valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista, Nexodal 0,4 mg/ml voidaan antaa myös injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg).

Vastasyntyneiden annostus voi vaihdella paikallisten hoitosuositusten mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nexodal 0,4 mg/ml –injektio-/infuusionestettä on annettava varoen potilaille, jotka ovat saaneet suuria opioidiannoksia tai jotka ovat fyysisesti riippuvaisia opioideista (myös opioidiriippuvaisten äitien vastasyntyneille vauvoille). Opioidivaikutuksen nopea ja täydellinen kumoaminen liian suurella Nexodal-annoksella voi edistää akuuttien vieroitusoireiden ilmaantumista. Hypertensiota, sydämen rytmihäiriöitä, keuhkoedeemaa ja sydämenpysähdyksiä on raportoitu. Tämä koskee myös näiden potilaiden vastasyntyneitä vauvoja.

Jos potilas saa tyydyttävän vasteen naloksonihydrokloridihoitoon, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Opioidien vaikutus voi olla pidempi kuin naloksonihydrokloridin, ja uusintainjektio voi olla tarpeen.

Potilaille leikkauksen jälkeen annetut liian suuret naloksonihydrokloridiannokset voivat johtaa analgesian selkeään kumoutumiseen, kiihtyneisyyteen ja verenpaineen kohoamiseen. Opioidivaikutuksen liian nopea kumoutuminen voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja takykardiaa.

Naloksonihydrokloridi ei tehoa muiden kuin opioidien aiheuttamaan keskushermostolamaan. Buprenorfiinin indusoiman hengityslaman kumoaminen voi jäädä epätäydelliseksi. Hengitystä on avustettava mekaanisesti, jos vaste ei ole täydellinen.

Naloksonia on annettava varoen potilaille, joilla on jo ennestään sydän- ja verisuonitauti tai jotka käyttävät suhteellisen sydäntoksisia lääkkeitä (esim. kalsiumkanavan salpaajia, beetasalpaajia, digoksiinia) (ks. kohta 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Yhdessä 1 ml:n liuosampullissa on 3,54 mg natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Naloksonin vaikutus perustuu yhteisvaikutukseen opioidien ja opioidiantagonistien kanssa. Normaalilla annoksella naloksonilla ei ole yhteisvaikutuksia barbituraattien tai sedatiivisten valmisteiden kanssa. Tieto naloksonin yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa ei ole yhtenäistä. Potilailla, joilla on sekä opioidien että alkoholin tai alkoholin aiheuttama myrkytystila, naloksonin vaikutuksen alkaminen voi hidastua.

Kun naloksonia annetaan potilaalle, joka on saanut kipulääkkeeksi buprenorfiinia, täydellinen analgesia voidaan palauttaa. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan buprenorfiinin kaarenmuotoisesta annosvastekuvaajasta, jossa analgesia heikkenee (liian) suurilla annoksilla. Buprenorfiinin aiheuttama hengityslama kumoutuu kuitenkin vain rajallisesti.

Vakavaa hypertensiota on raportoitu, kun naloksonia on annettu klonidiinin yliannostuksen aiheuttamassa koomassa oleville potilaille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja naloksonihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Naloksonihydrokloridi voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle vieroitusoireita (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö naloksonihydrokloridi rintamaitoon eikä sitä ole tutkittu, vaikuttaako naloksonihydrokloridi imetettävään lapseen. Imettämistä on sen vuoksi vältettävä 24 tunnin ajan hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Kun potilaalle on annettu naloksonihydrokloridia opioidien vaikutuksen kumoamiseksi, hänelle on kerrottava, ettei hän saa ajaa mitään ajoneuvoa, käyttää koneita eikä ryhtyä mihinkään fyysistä tai henkistä ponnistelua vaativiin toimintoihin vähintään 24 tuntiin, koska opioidien vaikutus voi palautua.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset on ryhmitelty elinluokittain niiden esiintymistiheyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: allergiset reaktiot (nokkosihottuma, nuha, hengenahdistus, Quincken edeema), anafylaktinen sokki.

Hermosto

Yleiset: huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: vapina, hikoilu

Harvinaiset: kouristukset, jännittyneisyys

Naloksonihydrokloridin annon jälkeen on raportoitu harvoin kouristuskohtauksia, mutta syy-yhteyttä lääkevalmisteeseen ei kuitenkaan ole vahvistettu. Leikkauksen jälkeen annettu suositeltua suurempi annos voi johtaa jännitystilojen kehittymiseen.

Sydän

Yleiset: takykardia

Melko harvinaiset: sydämen rytmihäiriöt, bradykardia

Hyvin harvinaiset: kammiovärinä, sydämenpysähdys

Verisuonisto

Yleiset: hypotensio, hypertensio

Hypotensiota, hypertensiota ja sydämen rytmihäiriöitä (myös kammioperäistä takykardiaa ja kammi-

värinää) on esiintynyt naloksonihydrokloridin käytön yhteydessä leikkauksen jälkeen. Kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia on esiintynyt leikkauksen jälkeen tavallisimmin sydän- ja verisuonitautia jo ennestään sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka käyttävät samankaltaisia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinaiset: keuhkoedeema

Keuhkoedeemaa on esiintynyt myös, kun naloksonihydrokloridia on annettu leikkauksen jälkeen.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, suun kuivuminen

Pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu leikkauksen jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet suositeltua annosta suurempia annoksia. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan vahvistettu ja oireet voivat myös olla merkki liian nopeasta opioidivaikutuksen kumoamisesta.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin harvinaiset: erythema multiforme

Yhdessä tapauksessa erythema multiforme parani pian naloksonihydrokloridin annon lopettamisen jälkeen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: leikkauksen jälkeinen kipu

Melko harvinaiset: hyperventilaatio, suonen seinämän ärsytys (laskimoon tapahtuvan annon jälkeen)

Leikkauksen jälkeen annettu suositeltua suurempi annos voi johtaa kivun uusiutumiseen.

Nopea opioidivaikutuksen kumoaminen voi aiheuttaa hyperventilaatiota.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Käyttöaiheen ja laajan terapeuttisen indeksin johdosta yliannostusta ei ole odotettavissa.

Laskimoon annetut 10 mg:n naloksonihydrokloridikerta-annokset ja ihon alle kumulatiivisesti annetut annokset enintään 90 mg/vrk on siedetty hyvin ilman haittavaikutuksia tai laboratorioarvojen muutoksia.

Tähän mennessä ei tiedetä myrkytystapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antidootti

ATC-koodi: V03AB15

Naloksonihydrokloridi on spesifinen opioidiantagonisti, joka vaikuttaa kilpailemalla opioidireseptoreista. Naloksonilla on korkea affiniteetti opioidireseptoreihin, ja siksi se syrjäyttää sekä opioidiantagonistit, että osittaiset antagonistit.

Naloksonihydrokloridi ei estä hypnoottien eikä muiden ei-opioidien aiheuttamaa keskushermostolamaa eikä sillä ole agonistien tai morfiinin kaltaisia opioidiantagonistin ominaisuuksia. Suuretkin annokset (10-kertainen annos hoitoannokseen verrattuna) aiheuttivat vain merkityksettömän analgesian tai vähäistä uneliaisuutta. Hengityslamaa, psykotomimeettisiä vaikutuksia, verenkierron muutoksia tai mioosia ei havaittu.

Opioidien tai muiden opioidiantagonistien agonististen vaikutusten puuttuessa naloksonihydrokloridilla ei juurikaan ole farmakologisia vaikutuksia. Koska naloksonihydrokloridi, toisin kuin nalorfiini, ei pahenna muiden aineiden aiheuttamaa hengityslamaa, sitä voidaan käyttää erotusdiagnoosissa.

Naloksonihydrokloridin ei ole osoitettu aiheuttavan toleranssia tai fyysistä tai henkistä riippuvuutta. Opioidiriippuvuuden yhteydessä naloksonihydrokloridin anto lisää fyysisen riippuvuuden oireita.

Laskimoon annetun naloksonihydrokloridin farmakologiset vaikutukset ilmaantuvat tavallisesti kahden minuutin kuluessa.

Antagonistivaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta se vaihtelee yleensä 45 minuutista 4 tuntiin.

Annoksen uusimisen tarve riippuu antagonisoitavan opioidin määrästä, tyypistä ja antotavasta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Naloksonihydrokloridi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, mutta sen ensikierron metabolia on huomattavaa ja se inaktivoituu nopeasti oraalisen annon jälkeen. Vaikka lääkeaine on tehokas suun kautta annettuna, tarvittavat annokset täydellisen opioidiantagonismivaikutuksen aikaansaamiseksi ovat huomattavasti suurempia kuin parenteraalisesti annettaessa (hyötyosuus on noin 1/50 verrattuna parenteraaliseen antoon). Siksi naloksonihydrokloridi annetaan parenteraalisesti.

Jakaantuminen

Parenteraalisen annon jälkeen naloksonihydrokloridi jakaantuu nopeasti elimistön kudoksiin ja nesteisiin, etenkin aivoihin, koska lääkeaine on erittäin lipofiilinen. Seerumin enimmäispitoisuuksilla (15 minuuttia injektion jälkeen) pitoisuus aivoissa on 1,5-kertainen plasman pitoisuuteen nähden. Aikuisilla vakaan tilan jakaantumistilavuuden on raportoitu olevan noin 2 l/kg.

Proteiineihin sitoutuu 32–45 %.

Naloksonihydrokloridi läpäisee istukan helposti. Ei kuitenkaan tiedetä, erittyykö naloksonihydrokloridi rintamaitoon.

Biotransformaatio

Naloksonihydrokloridi metaboloituu nopeasti maksassa lähinnä konjugoitumalla glukuronihappoon ja dealkyloituamalla 6-ketoryhmän pelkistymisen avulla. Naloksonihydrokloridi ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan (72 tunnin aikana 70 %).

Eliminaatio

Naloksonihydrokloridin puoliintumisaika plasmassa on parenteraalisen annon jälkeen lyhyt, noin 1–1,5 tuntia. Vastasyntyneillä puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia. Kokonaispuhdistuma elimistössä on 22 ml/min/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naloksonihydrokloridi osoittautui heikosti positiiviseksi Amesin mutageenisuustestissä ja ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* ja oli negatiivinen Kiinan hamsterin V79-solun HGPRT-mutageenisuusanalyysissä *in vitro* sekä rotan luuytimen kromosomipoikkeavuutta kuvaavassa tutkimuksessa *in vivo*.

Naloksonihydrokloridilla ei ole tähän mennessä tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotilla on ilmoitettu esiintyneen annosriippuvaisia muutoksia syntymänjälkeisessä hermoston ja käyttäytymisen kehityksen nopeudessa sekä poikkeavia löydöksiä aivoissa *in utero* –altistuksen jälkeen. Rotilla on lisäksi kuvattu tiineyden loppuvaiheen aikana tapahtuneen altistumisen jälkeen vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä ja painon alenemista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo, laimennettu (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Nexodal on yhteensopimaton sellaisten lääkemuotojen kanssa, jotka sisältävät bisulfiittia, metabisulfiittia, pitkäketjuisia tai molekyylipainoltaan raskaita anioneja. Yhteensopimaton myös emäksisten liuosten kanssa.

6.3 Kesto aika

Kolme vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika:
Lääkevalmiste on käytettävä heti.

Laimentamisen jälkeinen kesto aika:

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole saatettu käyttövalmiiksi valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Tyyppi I kirkas, väritön lasiampulli.

Yksi pakkaus sisältää kymmenen 1 ml:n ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämätön liuos.

Tarkista lääkevalmiste silmämääräisesti ennen sen antamista.

Käytä valmiste vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa.

Jos Nexodal 0,4 mg/ml -injektio-/infuusioneste annetaan infuusion laskimoon, valmiste laimennetaan 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella.

Kun viisi ampullia Nexodal 0,4 mg/ml (2 mg) -injektio-/infuusionestettä laimennetaan 500 ml:aan, saadaan lopulliseksi pitoisuudeksi 4 mikrogrammaa/ml.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orpha-DevelHandels und Vertriebs GmbH

A-3002 Purkersdorf

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24260

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nexodal 0,4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull med 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 0,4 mg naloxonhydroklorid (som naloxonhydrokloriddihydrat)

Hjälpämne: 1 ml innehåller 3,54 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

pH = 3,0-4,0

Osmolalitet = 0,3 osmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Totalt eller partiellt upphävande av CNS-depressiva effekter, särskilt andningssvikt, orsakad av naturliga eller syntetiska opioider och partiella opioidagonister/-antagonister.

Diagnos av misstänkt akut opioidöverdosering eller -förgiftning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

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

Information om inkompatibiliteter och anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.2 och 6.6.

Intramuskulär administrering av naloxonhydroklorid ska bara användas om en intravenös administrering inte är möjlig.

Snabbast effekt uppnås med intravenös administrering och därför rekommenderas denna administreringsmetod vid akuta fall.

När naloxonhydroklorid administreras intramuskulärt är det nödvändigt att komma ihåg att anslaget är långsammare än efter intravenös injektion. Intramuskulär administrering har dock längre effekt än intravenös administrering. Verkningstiden beror på dosen naloxonhydroklorid och dess administreringsväg och varierar mellan 45 minuter och 4 timmar.

Dessutom måste man beakta att nödvändiga intramuskulära doser generellt är högre än intravenösa doser och att dosen måste anpassas till den enskilda patienten.

Eftersom verkningstiden för vissa opioider eventuellt är längre än den för naloxonhydroklorid, måste patienten övervakas kontinuerligt och upprepade doser måste administreras vid behov.

Dosering

Totalt eller partiellt upphävande av CNS-depressiva effekter, särskilt andningssvikt orsakad av naturliga eller syntetiska opioider och partiella opioidagonister/-antagonister.

Vuxna

Dosen fastställs för varje patient för att erhålla optimalt andningssvar samtidigt som adekvat smärtlindring bibehålls. En intravenös injektion om 0,1 till 0,2 mg naloxonhydroklorid är vanligtvis tillräcklig. Vid behov kan ytterligare intravenösa injektioner om 0,1 mg administreras med 2-3 minuters mellanrum tills tillfredsställande andning och medvetandegrad uppnås. En ytterligare injektion kan behövas inom 1 till 2 timmar, beroende på vilken typ av aktiv substans som ska motverkas (kort- eller långtidsverkande), administrerad mängd, administreringstid och administreringsätt.

Nexodal 0,4 mg/ml kan som alternativ administreras som en intravenös infusion, om verkningstiden för vissa opioider är längre än den för en intravenös bolusdos av naloxonhydroklorid. Infusionshastigheten ska fastställas efter den enskilda patienten, beroende på patientens svar på den intravenösa bolusdosen och patientens reaktion på den intravenösa infusionen (se avsnitt 6.6).

Barn och ungdomar

Initialt administreras 0,01-0,02 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst med 2-3 minuters mellanrum tills tillfredsställande andning och medvetandegrad uppnås. Ytterligare doser kan behövas med 1 till 2 timmars mellanrum beroende på patientens svar och dosen samt verkningstiden för den administrerade opiaten.

Dosen till barn och ungdomar kan avvika på grund av lokala rekommendationer.

Äldre

Hos äldre patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom eller hos dem som får läkemedel som eventuellt är kardiotoxiska, ska naloxonhydroklorid användas med försiktighet eftersom allvarliga kardiovaskulära biverkningar såsom ventrikulär takykardi och flimmer har uppkommit hos postoperativa patienter efter administrering av naloxonhydroklorid.

Diagnos och behandling av misstänkt akut opioidöverdosering eller -förgiftning

Vuxna

Den vanliga startdosen till vuxna är 0,4-2 mg naloxonhydroklorid som administreras intravenöst. Om den önskade graden av upphävning och förbättring av andningsfunktionen inte uppnås direkt efter den intravenösa injektionen, kan injektionen upprepas intravenöst med 2-3 minuters mellanrum. Naloxonhydroklorid kan också injiceras intramuskulärt om intravenös administrering inte är möjlig. Om 10 mg naloxonhydroklorid inte ger någon signifikant förbättring, tyder det på att depressionen helt eller delvis är orsakad av andra patologiska tillstånd eller aktiva substanser än opioider.

Barn och ungdomar

Den vanliga startdosen är 0,01 mg naloxonhydroklorid/kg kroppsvikt intravenöst. Om tillfredsställande kliniskt svar inte uppnås, kan en ytterligare ökad dos om 0,1 mg/kg administreras. Beroende på den enskilda patienten kan en intravenös infusion också behövas. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Nexodal 0,4 mg/ml injiceras intramuskulärt (initial dos 0,01 mg/kg) uppdelat på flera doser.

Dosen till barn och ungdomar kan avvika på grund av lokala rekommendationer.

Nyfödda vars mödrar har fått opioider

Den vanliga dosen är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om andningsfunktionen inte återgår till en tillfredsställande nivå med denna dos, kan injektionen upprepas med 2-3 minuters mellanrum. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Nexodal 0,4 mg/ml också injiceras intramuskulärt (initial dos 0,01 mg/kg).

Dosen till nyfödda kan avvika på grund av lokala rekommendationer.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Nexodal 0,4 mg/ml ska ges med försiktighet till patienter som har fått höga doser av opioider eller som är fysiskt beroende av opioider (inklusive nyfödda vars mödrar är opioidberoende). I sådana fall kan ett snabbt och fullständigt upphävande av opioideffekterna genom för höga doser av Nexodal påskynda akuta abstinenssymtom. Hypertoni, hjärtarytmier, lungödem och hjärtstillestånd har beskrivits. Detta gäller även nyfödda barn till sådana patienter.

Patienter som har svarat tillfredsställande på behandling med naloxonhydroklorid måste övervakas noggrant. Effekterna av opioider kan vara längre än effekten av naloxonhydroklorid och nya injektioner kan behövas.

För stora doser av naloxonhydroklorid hos postoperativa patienter kan leda till ett tydligt upphävande av smärtlindring, upphetsning och förhöjt blodtryck. Ett för snabbt upphävande av opioideffekterna kan leda till illamående, kräkningar, svettningar eller takykardi.

Naloxonhydroklorid är inte effektivt vid CNS-depressionen orsakad av andra medel än opioider. Upphävande av andningsdepression orsakad av buprenorfin kan vara ofullständig. Vid ett ofullständigt svar ska andningen upprätthållas mekaniskt.

Naloxon ska användas med försiktighet till patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom eller hos patienter som tar läkemedel som är relativt kardiotoxiska (t.ex. kalciumkanalblockerare, betablockerare och digoxin) (se avsnitt 4.8).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Varje ampull med 1 ml lösning innehåller 3,54 mg natrium.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av naloxon är baserad på interaktionen med opioider och opioidagonister. Vid den vanliga naloxondosen ses ingen interaktion med barbiturater och lugnande medel. Data om interaktionen med alkohol är inte enhetlig. Hos patienter med multipel förgiftning med opioider och lugnande medel eller alkohol kan resultatet av naloxonadministrering vara fördröjd, beroende på orsaken till förgiftningen.

Vid administrering av naloxon till patienter som har fått buprenorfin som smärtstillande medel kan total smärtlindring återställas. Denna effekt tros bero på den bågformade dos-responskurvan hos buprenorfin med avtagande smärtlindring vid (för) höga doser. Upphävande av andningsdepression orsakad av buprenorfin är dock begränsad.

Vid administrering av naloxon vid koma orsakad av överdosering av klonidin har allvarlig hypertoni rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av naloxonhydroklorid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Detta läkemedel bör användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Naloxonhydroklorid kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om naloxonhydroklorid utsöndras i bröstmjölk och det är inte fastställt om spädbarn som ammas påverkas av naloxonhydroklorid. Amning ska därför undvikas under 24 timmar efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Patienter som har fått naloxonhydroklorid för att upphäva effekterna av opioider ska varnas för att köra bil, använda maskiner eller utföra andra fysiskt eller mentalt krävande aktiviteter under minst 24 timmar, eftersom effekten av opioiderna kan återkomma.

4.9 Biverkningar

Följande biverkningar har bedömts enligt klassificering av organsystem och frekvens: Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga (> 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, svettningar

Sällsynta: Kramper, nervspänning

I sällsynta fall har kramper uppkommit efter administrering av naloxonhydroklorid. Ett orsakssamband med läkemedlet har dock inte fastställts. Högre än rekommenderad dos vid postoperativ användning kan leda till nervspänning.

Hjärtat

Vanliga: Takykardi

Mindre vanliga: Arytmi, bradykardi

Mycket sällsynta: Flimmer, hjärtstillestånd

Blodkärl

Vanliga: Hypotoni, hypertoni

Hypotoni, hypertoni och hjärtarytmi (inklusive ventrikulär takykardi och flimmer) har också uppkommit vid postoperativ användning av naloxonhydroklorid. Kardiovaskulära biverkningar har främst uppkommit hos postoperativa patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom eller hos patienter som får andra läkemedel som orsakar liknande kardiovaskulära biverkningar.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Lungödem

Lungödem har också uppkommit vid postoperativ användning av naloxonhydroklorid.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående
Vanliga: Kräkningar
Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet

Illamående och kräkningar har rapporterats hos postoperativa patienter som har fått högre doser än de rekommenderade. Ett orsakssamband har dock inte fastställts, och symtomen kan vara tecken på för snabbt upphävande av opioideffekten.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Erythema multiforme

Ett fall av erythema multiforme försvann snabbt efter att naloxonhydroklorid sattes ut.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Postoperativ smärta
Mindre vanliga: Hyperventilering, irritation i kärlväggen (efter intravenös administrering)

Högre än rekommenderad dos vid postoperativ användning kan leda till att smärtan återkommer. Ett snabbt upphävande av opioideffekten kan orsaka 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 till (se detaljer nedan).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Med tanke på indikationen och det breda terapeutiska indexet förväntas ingen överdosering.

Engångsdoser om 10 mg naloxonhydroklorid intravenöst och kumulativa doser upp till 90 mg/dag subkutant har tolererats utan biverkningar eller förändringar av laboratorieparametrar.

I nuläget finns inga kända fall av förgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid förgiftningar
ATC-kod: V03AB15

Naloxonhydroklorid är en specifik opioidantagonist som verkar kompetitivt på opioidreceptorer. Det har mycket hög affinitet till opioidreceptorställen och undantränger därför såväl opioidagonister som partiella antagonisterna.

Naloxonhydroklorid motverkar inte CNS-depression orsakad av sömnmedel eller andra icke-opioider och har inte de "agonistiska" eller morfinliknande egenskaper som kännetecknar andra opioidantagonister. Inte ens höga doser av den aktiva substansen (10 gånger högre än vanlig terapeutisk dos) förmår åstadkomma någon nämnvärd smärtlindring, endast lätt dåsighet, och ingen andningsdepression, inga psykotomimetiska effekter, cirkulatoriska förändringar eller mios

uppkommer.

Vid avsaknad av opioider eller agonistiska effekter av andra opioidantagonister uppvisar det praktiskt taget ingen farmakologisk aktivitet. Eftersom naloxonhydroklorid, till skillnad från nalorfin, inte försämrar andningsdepression orsakad av andra substanser, kan det också användas för differentialdiagnos.

Naloxonhydroklorid har inte visat sig orsaka tolerans, fysiskt eller mentalt beroende. Vid opioidberoende förstärker administrering av naloxonhydroklorid symtomen på fysiskt beroende.

Vid administrering intravenöst ses den farmakologiska effekten av naloxonhydroklorid vanligtvis inom 2 minuter.

Den antagonistiska effektens varaktighet beror på dosen, men ligger i allmänhet mellan 45 minuter och 4 timmar.

Behovet av upprepade doser beror på mängd, typ och administreringsväg för den opioid som måste motverkas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Naloxonhydroklorid absorberas snabbt från magtarmkanalen men är föremål för omfattande första-passagemetabolism och inaktiveras snabbt efter oral administrering. Även om läkemedlet har effekt oralt krävs doser som är mycket högre än de som krävs för parenteral administrering för total opioidantagonism (biotillgängligheten är cirka 1/50 jämfört med parenteral administrering). Därför administreras naloxonhydroklorid parenteralt.

Distribution

Efter parenteral administrering distribueras naloxonhydroklorid snabbt till kroppsvävnader och kroppsvätskor, särskilt till hjärnan, eftersom läkemedlet är mycket lipofilt. Vid maximal serumkoncentration (15 minuter efter injektion) är den cerebrala koncentrationen 1,5 gånger högre än plasmakoncentrationen.

Hos vuxna människor har distributionsvolymen vid steady-state rapporterats vara cirka 2 l/kg.

Proteinbindning ligger i intervallet 32 till 45 %.

Naloxonhydroklorid passerar lätt placentarriären, men det är inte känt om naloxonhydroklorid distribueras till bröstmjolk.

Metabolism

Naloxonhydroklorid metaboliseras snabbt i levern, i huvudsak genom konjugering med glukuronsyra och dealkylering med reduktion av ketogruppen på kol 6. Naloxonhydroklorid och dess metaboliter utsöndras i urin (70 % på 72 timmar).

Eliminering

Naloxonhydroklorid har en kort halveringstid i plasma på cirka 1-1,5 timmar efter parenteral administrering. Hos nyfödda är halveringstiden i plasma cirka 3 timmar. Total kroppsclearance uppgår till 22 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och kromosomaberrationstest in vitro på humana lymfocyter och var negativt vid mutagenicitetsanalys in vitro på HGPRT från V79-celler från kinesisk hamster och en kromosomaberrationsstudie in vivo i benmärg på råttor.

Studier för att fastställa den karcinogena potentialen för naloxonhydroklorid har inte utförts.

Dosberoende förändringar av nervsystemets och beteendets utvecklingstakt postnatalet och onormala cerebrala fynd har rapporterats hos råttor efter exponering in utero. Dessutom har ökad neonatal dödlighet och minskad kroppsvikt beskrivits hos råttor efter exponering i slutet av dräktighetstiden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Nexodal är inkompatibelt med formuleringar som innehåller bisulfit, metabisulfit och anjoner som är långkedjiga eller har hög molekylvikt. Det är även inkompatibelt med alkaliska lösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter att förpackningen öppnats första gången:
Detta läkemedel ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning:

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det 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

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaring av spätt läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av klart glas av typ I.
En förpackning innehåller 10 ampuller à 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Kassera ej använd lösning.
Inspektera läkemedlet visuellt före användning.
Använd bara klara och färglösa lösningar som är fria från partiklar.

För intravenös infusion ska Nexodal 0,4 mg/ml spädas med natriumklorid 0,9 % vikt/volym eller glukos 5 % vikt/volym.
5 ampuller Nexodal 0,4 mg/ml (2 mg) spädda till 500 ml ger en slutlig koncentration på 4 mikrogram/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
A-3002 Purkersdorf, Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24260

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.01.2022