

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää naloksonihydrokloridihydraattia vastaten 0,4 mg naloksonihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 ml injektionestettä sisältää 3,54 mg natriumia natriumkloridina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

pH 3,1–4,5.

Osmolalisuus 270–310 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Luonnollisten tai synteettisten opioidien aiheuttaman keskushermostolaman ja erityisesti hengityslaman täydellinen tai osittainen kumoaminen.
- Epäillyn akuutin opioidiyliaannostuksen tai myrkytyksen diagnosointi.
- Hengitys- ja keskushermostolaman täydellinen tai osittainen kumoaminen vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet opioideja.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Yleistä

Valmiste voidaan injisoida laskimoon (i.v.), lihakseen (i.m.) tai se voidaan antaa infuusiona laskimoon. Lisätietoja yhteensopimattomuuksista ja ohjeita valmisteen laimentamisesta ennen käyttöä, ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml infuusionesteen annostelemista lihakseen tulisi käyttää vain silloin kun laskimonsisäinen annostelu ei ole mahdollista.

Nopein vaikutus saadaan annostelemalla laskimoon, minkä vuoksi laskimonsisäistä annostelua suositellaan akuutissa tilanteessa.

Kun Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml -valmistetta annostellaan lihakseen, on huomioitava, että vaikutus alkaa hitaammin kuin annosteltaessa laskimoon. Lihaksensisäisellä annostelulla saavutetaan kuitenkin pidempi vaikutusaika kuin laskimonsisäisellä annostelulla. Vaikutusajan kesto riippuu naloksonihydrokloridin annoksesta ja antotavasta, ja se vaihtelee 45 minuutin ja 4 tunnin välillä.

Lisäksi pitää huomioida, että lihakseen annosteltaessa tarvittavat annokset ovat yleensä suurempia kuin laskimoon annosteltaessa ja tarvittava annos pitää määritellä yksilöllisesti.

On mahdollista, että tiettyjen opioidien (esim. dekstropropoksifeeni, dihydrokodeiini, metadoni) vaikutusaika on pidempi kuin naloksonihydrokloridin vaikutusaika. Tämän vuoksi potilaiden tilaa on seurattava jatkuvasti ja annos tulee uusia tarvittaessa.

### **Luonnollisten tai synteettisten opioidien aiheuttaman keskushermostolaman ja erityisesti hengityslaman täydellinen tai osittainen kumoaminen**

#### **Aikuiset**

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti siten, että optimaalinen hengitysvaste saavutetaan ja samalla kuitenkin ylläpidetään haluttu analgesia-aste. Yleensä 0,1–0,2 mg:n (noin 1,5–3 mikrog/kg) injektiona laskimoon on riittävä. Tarvittaessa voidaan antaa 2 minuutin välein 0,1 mg:n uusintainjektio laskimoon, kunnes saavutetaan haluttu hengitystaso ja tajunnan taso. Uusintainjektio voi vielä olla tarpeen 1–2 tunnin kuluttua, riippuen vaikuttavasta aineesta, jonka vaikutus halutaan kumota (lyhyt- vai pitkävaikutteinen), annetusta annoksesta, antoajankohdasta ja antotavasta. Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml voidaan vaihtoehtoisesti antaa infuusiona laskimoon.

#### **Infuusio:**

Tiettyjen opioidien vaikutusaika on pidempi kuin laskimoon annetun naloksonihydrokloridin vaikutusaika. Jos tiedetään tai jos on syytä epäillä, että lama on aiheutettu tällaisella opioidilla, pitää naloksonihydrokloridi annostella jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus määritellään yksilöllisesti riippuen potilaan vasteesta i.v.-injektioille ja i.v.-infuusiolle. Jatkuvan laskimonsisäisen infuusion käyttöä tulisi harkita tarkasti ja hengitystä on avustettava tarvittaessa.

#### **Pediatriset potilaat**

Naloksonihydrokloridin aloitusannos on 0,01–0,02 mg/kg laskimoon 2–3 minuutin välein, kunnes saavutetaan tyydyttävä hengitystaso ja tajunnan taso. Potilaan vasteesta, annoksesta ja annetun opioidin vaikutuksen kestosta riippuen, yhden tai kahden tunnin välein annettavat lisäannokset voivat olla tarpeen.

### **Epäillyn akuutin opioidiyliaannostuksen tai myrkytyksen diagnosointi ja hoito**

#### **Aikuiset**

Tavallinen annos on yleensä 0,4–2 mg naloksonihydrokloridia laskimoon. Jos hengitystoiminta ei palaudu halutulle tasolle välittömästi i.v. -injektion jälkeen, injektio voidaan uusia 2–3 minuutin välein. Jos annostelu laskimoon ei ole mahdollista, Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml voidaan annostella myös lihakseen (aloitusannos yleensä 0,4–2 mg). Jos 10 mg:n naloksonihydrokloridi annoksella ei saada aikaan merkittävää parannusta, on syytä epäillä, että lama ei johdu pelkästään opioideista, vaan joko kokonaan tai osittain muista patologisista tiloista tai vaikuttavista aineista.

#### **Pediatriset potilaat**

Naloksonihydrokloridin tavallinen aloitusannos on 0,01 mg/kg laskimoon. Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei saavuteta, annosta voidaan suurentaa seuraavalla injektioannoksella annokseen 0,1 mg/kg Potilaasta riippuen, infuusio laskimoon voi myös olla tarpeen. Jos annostelu laskimoon ei ole mahdollista, Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml voidaan antaa myös injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg) jaettuna useampaan annokseen.

### **Hengitys- ja keskushermostolaman kumoaminen vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet opioideja**

Naloksonihydrokloridin tavallinen annos on 0,01 mg/kg laskimoon. Jos hengitystoiminnot eivät palaudu tyydyttävälle tasolle tällä annoksella, voidaan injektio uusia 2–3 minuutin välein. Jos annostelu laskimoon ei ole mahdollista, Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml voidaan antaa myös injektiona

lihakseen (aloitusannos 0,1 mg/kg).

### **Iäkkäät**

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml -valmistetta tulee antaa varoen iäkkäille potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitauti, ja mahdollisesti sydäntoksisia lääkkeitä saaville potilaille, sillä vakavia sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten kammiotakykardiaa ja eteisvärinää on esiintynyt leikkauksen jälkeen naloksonihydrokloridia saaneilla potilailla.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä naloksonihydrokloridille tai muille kohdassa 6.1. mainituille valmisteen sisältämille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, jotka ovat saaneet suuria annoksia opioideja tai jotka ovat fyysisesti riippuvaisia opioideista. Opioidien vaikutuksen liian nopea kumoutuminen voi aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita näille potilaille. Hypertensiota, sydämen rytmihäiriöitä, keuhkoedeemaa ja sydämenpysähdyksiä on raportoitu. Tämä koskee myös näiden potilaiden vastasyntyneitä vauvoja.

Potilaiden, joilla saadaan naloksonihydrokloridilla aikaan tyydyttävä vaste, tilaa pitää seurata huolella. Opioidien vaikutus voi olla pidempi kuin naloksonihydrokloridin vaikutus, ja uusintainjektio voi olla tarpeen.

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

Liian suuren naloksonihydrokloridiannoksen antamista tulee välttää, jos leikkauksen aikana on käytetty opioideja, sillä se voi aiheuttaa kiihtyneisyyttä, verenpaineen kohoamista ja kliinisesti merkittävää analgesian kumoutumista. Opioidivaikutuksen nopea kumoutuminen voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja takykardiaa.

Naloksonihydrokloridin on raportoitu aiheuttavan hypotensiota, hypertensiota, kammiotakykardiaa, eteisvärinää ja keuhkoedeemaa. Näitä haittavaikutuksia on havaittu leikkauksen jälkeen tavallisimmin sydän- ja verisuonitautipotilailta ja potilailta, jotka ovat käyttäneet vastaavanlaisia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä. Vaikka suoraa syy-yhteyttä ei ole osoitettu, Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml -valmistetta tulee annostella varoen sydäntautipotilaille ja potilaille, jotka käyttävät suhteellisen kardiotoksisia lääkkeitä, jotka aiheuttavat kammiotakykardiaa, eteisvärinää ja sydämenpysähdyksen (esim. kokaiini, metamfetamiini, trisykliset masennuslääkkeet, kalsiumkanavan salpaajat, beetasalpaajat, digoksiini).  
Ks. kohta 4.8.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,8 mmol (88,5 mg) natriumia per enimmäisvuorokausiannos (10 mg naloksonihydrokloridia). Tämä on otettava huomioon potilaille, joiden ruokavaliassa on natriumrajoitus.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Naloksonihydrokloridin vaikutus perustuu yhteisvaikutukseen opioidien ja opioidiagonistien kanssa. Kun naloksonihydrokloridia annostellaan opioideista riippuvaiselle henkilölle, vieroitusoireet voivat voimistua. Hypertensiota, rytmihäiriöitä, keuhkoedeemaa ja sydämenpysähdyksiä on kuvattu.

Normaalilla naloksonihydrokloridiannoksella ei ole yhteisvaikutuksia barbituraattien tai rauhoittavien

valmisteiden kanssa.

Yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa ei ole yksimielisyyttä. Potilailla, joilla on opioidien ja sedatiivien tai alkoholin aiheuttama myrkytystila, naloksonihydrokloridin vaikutusnopeus voi olla hidastunut riippuen myrkytyksen aiheuttajasta.

Kun naloksonihydrokloridia annostellaan potilaille, jotka ovat saaneet buprenorfiinia kipulääkkeeksi, voidaan täydellinen analgesia palauttaa. Oletetaan, että tämä vaikutus johtuu buprenorfiinin kaarenmuotoisesta annosvastekuvaajasta, jossa analgesian taso laskee suurilla annoksilla. Buprenorfiinin aiheuttaman hengityslaman kumoaminen on kuitenkin rajallista.

Voimakasta hypertensiota on raportoitu, kun naloksonihydrokloridia on annosteltu klonidiinin yliannostuksen aiheuttamassa koomassa oleville potilaille.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### **Raskaus**

Altistuksesta naloksonihydrokloridille raskauden aikana on vain vähän kliinistä tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Naloksonihydrokloridi voi aiheuttaa vastasyntyneille vieroitusoireita (ks. kohta 4.4).

##### **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö naloksonihydrokloridi rintamaitoon. Ei ole myöskään varmuutta, onko rintamaidon kautta saadulla naloksonihydrokloridilla vaikutusta imetettävään vauvaan. Tämän vuoksi imettämistä tulee välttää 24 tunnin ajan hoidon jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaita, joille on annettu naloksonihydrokloridia opioidien vaikutuksen kumoamiseksi, on varoitettava, etteivät he saa ajaa mitään ajoneuvoa, käyttää koneita tai suorittaa muita toimenpiteitä, jotka vaativat fyysisistä tai psyykkistä ponnistelua ainakaan 24 tuntiin, koska opioidien vaikutus voi palautua.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia esiintymistiheyttä kuvaavia termejä on käytetty:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$ ;

Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;

Melko harvinainen:  $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ;

Harvinainen:  $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ;

Hyvin harvinainen:  $< 1/10,000$ ;

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

##### **Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen: Allergiset reaktiot (urtikaria, nuha, hengenahdistus, Quincken edeema), anafylaktinen sokki

##### **Hermosto**

Yleinen: Heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinainen: Vapina, hikoilu

Harvinainen: Kouristuksia, jännitystiloja

Naloksonihydrokloridin annon jälkeen on raportoitu harvoin kouristuskohtauksia, mutta syy-yhteyttä

lääkevalmisteeseen ei ole vahvistettu. Leikkauksen jälkeen annettava suositeltua suurempi annos voi johtaa jännitystilojen kehittymiseen.

#### Sydän

Yleinen: Takykardia  
Melko harvinainen: Arytmiat, bradykardia  
Hyvin harvinainen: Kammiovärinä, sydämenpysähdys

#### Verisuonisto

Yleinen: Hypotensio, hypertensio

Hypotensiota, hypertensiota ja rytmihäiriöitä (myös kammiotakykardiaa ja eteisvärinää) on esiintynyt naloksonihydrokloridin käytön yhteydessä leikkauksen jälkeen. Kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia on esiintynyt tavallisimmin postoperatiivisilla sydän- ja verisuonitautia sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka käyttävät vastaavanlaisia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Keuhkoedeema

Keuhkoedeemaa on raportoitu myös naloksonihydrokloridin postoperatiivisen käytön yhteydessä.

#### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi  
Yleinen: Oksentelu  
Melko harvinainen: Ripuli, suun kuivuminen

Pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu postoperatiivisilla potilailla, joille on annettu suositeltua annosta suurempia annoksia. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan pystytty varmistamaan ja oireet voivat myös olla merkki liian nopeasta opioidivaikutuksen kumoamisesta.

#### Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin harvinainen: Punavihoittuma (erythema multiforme).

Yhdessä tapauksessa reaktio parani naloksonihydrokloridin annon lopettamisen jälkeen.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Postoperatiivinen kipu  
Harvinainen: Hyperventilaatio, suonien seinämän ärsytys (laskimoon annon jälkeen); paikallinen ärsytys ja tulehdus (lihakseen annon jälkeen)

Leikkauksen jälkeen annettava suositeltua annosta suurempi annos voi johtaa kivun palautumiseen. 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Ottaen huomioon käyttöaiheen ja laajan terapeuttisen leveyden, yliannostus ei ole todennäköinen. Laskimoon annettuja 10 mg:n kerta-annoksia on siedetty ilman haittavaikutuksia tai ilman, että se olisi aiheuttanut muutoksia laboratorioarvoihin. Leikkauksen jälkeen annettava suositeltua annosta suurempi annos voi johtaa kivun ja jännityksen palautumiseen.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkeaineet  
ATC-koodi V03AB15

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Naloksonihydrokloridi, puolisynteettinen morfiinjohdos (N-allyyli-noroksimorfon), on spesifinen opioidiantagonisti, joka vaikuttaa kilpailemalla opioidireseptoreista. Se sitoutuu herkästi opioidi reseptoreihin ja syrjäyttää sekä opioidi agonistit että osittaiset antagonistit, kuten esimerkiksi pentatsosiini, mutta myös nalorfiini. Naloksonihydrokloridi ei estä hypnoottien tai muiden ei-opioidien aiheuttamaa keskushermostolamaa eikä sillä ole agonistien tai morfiinin kaltaisia opioidiantagonistin ominaisuuksia. Jopa korkeat annokset (10-kertainen annos terapeuttiseen annokseen verrattuna) aiheuttivat vain hyvin lievän analgesian ja vain hieman uneliaisuutta. Hengityslamaa, psykotomimeettisiä vaikutuksia, vaikutuksia verenkiertoon 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 erotusdiagnooseissa.

Naloksonihydrokloridin ei ole osoitettu aiheuttavan toleranssia tai aiheuttavan fyysistä tai henkistä riippuvaisuutta.

Opioidiriippuvuudessa naloksonihydrokloridin anto lisää fyysisiä vieroitusoireita. Laskimon sisäisesti annettaessa naloksonihydrokloridin farmakologiset vaikutukset todetaan kahden minuutin kuluessa. Antagonistivaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta on yleisesti 1–4 tunnin välillä. Toistettavien annosten tarve riippuu antagonisoitavan aineen laadusta, 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 oraalisesti annettuna, tarvittavat annokset täydellisen opioidiantagonismivaikutuksen aikaan saamiseksi ovat huomattavasti suurempia kuin parenteraalisesti annosteltaessa. Siksi naloksonihydrokloridi annetaan parenteraalisesti.

##### Jakautuminen

Parenteraalisesti annosteltaessa naloksonihydrokloridi jakautuu nopeasti kehon kudoksiin ja nesteisiin, erityisesti aivoihin, koska lääkeaine on erittäin lipofiilinen. On raportoitu, että aikuisilla jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on noin 2 litraa/kg. Proteiineihin sitoutuminen on välillä 32 ja 45 %.

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

##### Biotransformaatio

Naloksonihydrokloridi metaboloituu nopeasti maksassa konjugoitumalla glukuronihappoon ja

erittymällä virtsaan

#### Eliminaatio

Naloksonihydrokloridin puoliintumisaika plasmassa on noin 1–1,5 tuntia parenteraalisen antotavan jälkeen. Puoliintumisaika vastasyntyneillä on noin 3 tuntia. Kokonaispuhdistuma elimistössä on 22 ml/min/kg.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisiin akuuttien ja toistettujen annosten toksisuutta selvittäneisiin tutkimuksiin perustuvat prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Naloksonihydrokloridi osoittautui heikosti positiiviseksi Amesin mutageenisuus ja ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuus *in vitro* testeissä ja oli negatiivinen Kiinan hamsterin V79 solun HGPRT mutageenisuus *in vitro* analyysissä ja rotan luuytimen kromosomipoikkeavuutta kuvaavassa *in vivo* tutkimuksessa.

Naloksonihydrokloridilla ei ole 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**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Naloksonihydrokloridi-infuusiota ei suositella sekoitettavaksi bisulfiittia, metabisulfiittia, pitkäketjuisia tai molekyylipainoltaan suuria anioneja sisältävien liuosten tai pH:ltaan emäksisten liuosten kanssa. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin kuin kohdassa 6.6 mainittuihin lääkevalmisteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

#### Kesto aika laimentamisen jälkeen

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. 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 laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä laimennetut liuokset alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Väritön tyyppi I lasiampulli.

5 x 1 ml tai 10 x 1 ml pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Laskimonsisäistä infuusiota varten Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml laimennetaan 0,9 % natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella. Kun viisi Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml ampullia (2 mg) laimennetaan 500 ml:aan, saadaan liuoksen vahvuudeksi 4 mikrog/ml.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä (myös laimentamisen jälkeen).

Käytä vain kirkasta ja väritöntä liuosta, jossa ei ole silmin havaittavia hiukkasia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23129

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.8.2007/24.4.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.9.2019



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull på 1 ml innehåller 0,4 mg naloxonhydroklorid (som naloxonhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 3,54 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös vätska.

pH: 3,1-4,5

Osmolalitet: 270-310 mOsm/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Totalt eller partiellt upphävande av opioidbetingad CNS-depression; speciellt andningsdepression (orsakad av antingen naturliga eller syntetiska opioider).
- Diagnostik av misstänkt, akut opiatöverdosering eller -förgiftning.
- Totalt eller partiellt upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar intagit opioider.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Allmänt

Detta läkemedel kan injiceras intravenöst (i.v.) eller intramuskulärt (i.m.) eller ges som en intravenös infusion. För närmare information om inkompatibiliteter och utspädning före användning, se avsnitt 6.2 och 6.6. Intramuskulär administration av Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml ska användas endast i sådana fall där intravenös administrering inte är möjlig. Effekten uppnås snabbast då läkemedlet administreras intravenöst. Detta administreringsätt rekommenderas därför i samband med akutfall. Då Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml ges intramuskulärt, bör observeras, att effekten är långsammare i jämförelse med situationen efter en intravenös injektion. Å andra sidan varar effekten längre efter en intramuskulär injektion än efter en intravenös sådan. Verkningsstiden beror på dos och administreringsättet av naloxonhydroklorid, och kan variera mellan 45 minuter och 4 timmar. Dessutom bör observeras att den dos som krävs vid intramuskulär användning i allmänhet är större än motsvarande intravenösa dos, samt att doseringen ska anpassas individuellt. Då vissa opioider (exempelvis dextropropoxifen, dihydrokodein, metadon) kan ha en längre verkningsstid än naloxonhydroklorid, ska patienterna övervakas kontinuerligt och upprepade naloxondoser administreras vid behov.

**Totalt eller partiellt upphävande av opioidbetingad CNS-depression; speciellt andningsdepression**

### (orsakad av antingen naturliga eller syntetiska opioider)

#### Vuxna

Dosen anpassas individuellt för att uppnå optimal respiratorisk respons och samtidigt upprätthålla adekvat analgesi. En intravenös injektion på 0,1-0,2 mg naloxonhydroklorid (ca 1,5-3 mikrog/kg) är i allmänhet tillräckligt. Vid behov kan ytterligare intravenösa injektioner på 0,1 mg ges med 2 minuters intervaller tills tillfredsställande andning och medvetandegrad uppnåtts. En ytterligare injektion kan behövas efter 1-2 timmar beroende på vilken typ av aktiv substans (kort- eller långtidsverkande) som ska motverkas, hur stor dos som givits, administreringstiden samt administreringsättet. Alternativt kan Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml också ges som intravenös infusion.

#### *Infusion:*

Vissa opioider har en längre verkningstid än naloxonhydroklorid som administrerats som i.v. bolusinjektion. I situationer då man vet eller misstänker att CNS-depressionen förorsakats av sådana ämnen ska naloxonhydroklorid administreras som en kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten anpassas individuellt och beror på patientens terapivar på såväl i.v. bolusinjektionen som den intravenösa infusionen. Användning av en kontinuerlig intravenös infusion ska övervägas noga och vid behov ska hjälp ges att upprätthålla andningen.

#### Pediatrik population

Till en början 0,01-0,02 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst med intervaller på 2-3 minuter tills en tillfredsställande andning och medvetandegrad uppnåtts. Ytterligare doser kan behövas med 1-2 timmars intervaller beroende på individuellt terapivar och dos samt verkningstid hos den opioid som administrerats.

### Diagnostik och behandling av misstänkt, akut opiatöverdosering eller -förgiftning

#### Vuxna

En vanlig startdos är 0,4-2 mg naloxonhydroklorid i.v. Om önskad förbättring av andningsdepressionen inte uppnås direkt efter injektionen kan upprepade injektioner ges med 2-3 minuters intervaller. Om en intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml också injiceras intramuskulärt (en vanlig startdos är 0,4-2 mg). Om ingen märkbar förbättring kunnat uppnås med en dos på 10 mg naloxonhydroklorid, är detta ett tecken på att depressionen helt eller delvis beror på någon annan patologisk orsak eller att den förorsakats av någon aktiv substans som inte tillhör opioiderna.

#### Pediatrik population

En vanlig startdos är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om önskat kliniskt terapivar ej uppnås kan dosen ökas till 0,1 mg/kg vid nästa injektion. Beroende på individen, kan även en intravenös infusion vara nödvändig. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml också injiceras intramuskulärt (startdos: 0,01 mg/kg), uppdelat på flera doseringstillfällen.

### Upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar intagit opioider

En vanlig dos är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om tillfredsställande andning inte uppnås med denna dos kan injektionen upprepas med 2-3 minuters intervaller. Om en intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml även injiceras intramuskulärt (startdos: 0,01 mg/kg).

#### Äldre

Vid behandling av äldre patienter med kardiovaskulär sjukdom eller potentiellt kardiotoxisk medicinerings ska Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml användas med försiktighet, eftersom allvarliga kardiovaskulära biverkningar, som ventrikulär takykardi och flimmer, observerats hos postoperativa patienter efter administrering av naloxonhydroklorid.

### 4.3 Kontraindikationer

Bruk av Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml till patienter som är överkänsliga mot naloxonhydroklorid eller något av hjälpämnen i detta preparat som anges i avsnitt 6.1 är kontraindicerat.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid administrering av Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml till patienter som intagit stora opioiddoser eller som är fysiskt opiatberoende. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekten kan hos dessa patienter leda till akuta abstinenssymtom. Hypertension, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats. Detta försiktighetsmått gäller även för ovan nämnda patienters nyfödda barn.

De patienter som uppvisar ett tillfredsställande terapivärde på behandlingen med naloxonhydroklorid ska ändå övervakas noggrant. Opioiderna kan ha en längre verkningsstid än naloxonhydroklorid, och upprepade injektioner kan därför behövas.

Naloxonhydroklorid har ingen effekt på CNS-depression förorsakad av ämnen som inte tillhör opioiderna. Upphävnings av andningsdepression förorsakad av buprenorfin kan vara ofullständig. Om så skulle ske, ska andningsfunktionen upprätthållas med hjälp av mekanisk ventilation.

Alltför stora doser av naloxonhydroklorid bör undvikas efter bruk av opioider i samband med operation, eftersom detta kan leda till överretat tillstånd, förhöjt blodtryck och en kliniskt betydande upphävning av analgesin. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekterna kan leda till illamående, kräkningar, svettning eller takykardi.

Naloxonhydroklorid har uppgetts förorsaka hypotension, hypertension, ventrikulär takykardi, flimmer och lungödem. Dessa biverkningar har främst observerats hos postoperativa patienter med kardiovaskulär sjukdom eller som använt mediciner som ger liknande kardiovaskulära biverkningar. Även om direkt orsakssamband ej påvisats, ska försiktighet iakttas vid administrering av Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml till patienter med hjärtsjukdom eller till patienter som tagit medel med kardiotoxisk effekt som kan förorsaka ventrikulär takykardi, flimmer eller hjärtstillestånd (t.ex. kokain, metamfetamin, tricykliska antidepressiva medel, kalciumblockare, betablockare, digoxin). Se avsnitt 4.8.

Detta läkemedel innehåller 3,8 mmol (88,5 mg) natrium per maximal dygnsdos på 10 mg naloxonhydroklorid. Detta bör tas i beaktande av patienter som följer en natriumfattig kost.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Naloxonhydrokloridens effekt beror på dess interaktioner med opioider och opioidagonister. Då läkemedlet administreras till opiatberoende patienter, kan naloxonhydrokloriden leda till uttalade abstinensbesvär hos en del patienter. Hypertension, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats.

I samband med administrering av standarddoser naloxonhydroklorid förekommer inga interaktioner med barbiturater eller lugnande medel.

Data gällande interaktioner med alkohol är inte enhälliga. Hos patienter med blandintoxikation orsakade av opioider och lugnande medel eller alkohol, kan terapivärdet på en behandling med naloxonhydroklorid fördröjas hos vissa patienter, beroende på vilket ämne som orsakat intoxicationen.

Då naloxonhydroklorid administreras till patienter som fått buprenorfin som analgetikum, kan total analgesi eventuellt återställas. Man antar att denna effekt beror på buprenorfinets bågformade dos-

responskurva, med minskande analgetisk effekt av höga doser. Upphävningen av andningsdepression som orsakats av buprenorfin är dock begränsad.

Allvarlig hypertension har rapporterats i samband med administrering av naloxonhydroklorid vid fall av koma förorsakad av överdos med klonidin.

#### **4.6 Graviditet och amning**

##### **Graviditet**

Kliniska data från behandling av gravida kvinnor med naloxonhydroklorid är ofullständiga. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Detta läkemedelspreparat ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Naloxonhydroklorid kan leda till abstinenssymtom hos nyfödda barn (se avsnitt 4.4).

##### **Amning**

Det är inte känt om naloxonhydroklorid passerar över i bröstmjolk. Man känner inte heller till om ammade barn påverkas av naloxonhydroklorid. Amning ska därför undvikas under 24 timmar efter behandlingen.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter som fått naloxonhydroklorid för upphävande av opioideffekter ska varnas för att inte ge sig ut i trafiken, använda maskiner eller utföra andra uppgifter som kräver fysisk eller mental skärpa inom minst 24 timmar, eftersom opioideffekterna kan återkomma.

#### **4.8 Biverkningar**

Följande frekvensterminologi har använts:

Mycket vanliga biverkningar:  $\geq 1/10$

Vanliga biverkningar:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Mindre vanliga biverkningar:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Sällsynta biverkningar:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$

Mycket sällsynta biverkningar:  $< 1/10\ 000$

Inga kända (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, svettning.

Sällsynta: Krampanfall, nervspänning.

I sällsynta fall har krampanfall förekommit i samband med administrering av naloxonhydroklorid, men orsakssamband med läkemedlet har inte påvisats. Om rekommenderade doser överskrids vid behandling av postoperativa patienter kan detta leda till nervspänning.

##### **Hjärtat**

Vanliga: Takykardi.

Mindre vanliga: Arytmi, bradykardi.

Mycket sällsynta: Flimmer, hjärtstillestånd.

##### **Blodkärll**

Vanliga: Hypotension, hypertension.

Hypotension, hypertension och hjärtarytmi (inklusive ventrikulär takykardi och flimmer) har observerats i samband med postoperativt bruk av naloxonhydroklorid. Kardiovaskulära biverkningar har främst påträffats hos postoperativa patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom eller annan medicinerig med liknande kardiovaskulära biverkningar.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Lungödem.

Lungödem har även observerats i samband med postoperativt bruk av naloxonhydroklorid.

#### Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående.

Vanliga: Kräkningar.

Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet.

Illamående och kräkningar har rapporterats hos postoperativa patienter då rekommenderad dosering överskridits. Orsakssamband har dock inte fastställts, och symtomen kan också vara tecken på ett för snabbt upphävande av opioideffekterna.

#### Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Erythema multiforme.

Ett fall av erythema multiforme gick över av sig självt så fort administreringen av naloxonhydroklorid avbröts.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Postoperativ smärta.

Mindre vanliga: Hyperventilation, irritation i kärlväggen (efter intravenös administrering), lokal irritation och inflammation (efter intramuskulär administrering).

Om rekommenderade doser överskrids i samband med postoperativt bruk kan detta leda till att smärtan återkommer. Ett snabbt upphävande av opioideffekterna kan ge upphov till hyperventilation.

#### 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).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoserig**

Med hänsyn till indikationerna och läkemedlets breda terapeutiska marignal, är fall av överdosering inte att vänta. Intravenösa engångsdoser på 10 mg naloxonhydroklorid har tolererats utan biverkningar eller förändrade laboratorievärden. Om rekommenderade doser överskrids i samband med postoperativt bruk kan detta leda till återkomst av smärta och nervspänning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar  
ATC-kod: V03AB15

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Naloxonhydroklorid är ett semisyntetiskt morfinderivat (N-allyl-nor-oxymorfon) och en specifik opioidantagonist med kompetitiv verkan på opioidreceptorerna. Ämnet har en mycket hög affinitet till opioidreceptorer och undantränger därför såväl opioidagonister som partiella antagonister (som exempelvis pentazocin, men även nalorfin) från receptorerna. Naloxonhydroklorid motverkar inte CNS-depression förorsakad av sömnmedel eller andra icke-opioider. Naloxonhydroklorid har inte heller sådana "agonistiska" eller morfinlika egenskaper som andra opioidantagonister har. Inte ens stora doser naloxonhydroklorid (10 gånger högre än terapeutiska doser) förmår åstadkomma någon nämnvärd analgesi, och endast lindrig dåsigheit och ingen andningsdepression, inga psykotomimetiska effekter, cirkulatoriska förändringar eller mios förekommer. I avsaknad av opioider eller agonistisk effekt åstadkommen av andra opioidantagonister uppvisar naloxonhydroklorid praktiskt taget ingen farmakologisk aktivitet. Eftersom naloxonhydroklorid, i motsats till nalorfin, inte förvärrar andningsdepression förorsakad av andra substanser, kan det även användas för differentialdiagnostik. Naloxonhydroklorid har inte visat sig framkalla varken tolerans, fysiskt eller psykiskt beroende. Vid fall av opiatberoende leder administrering av naloxonhydroklorid till ökade symtom på fysiskt beroende. I samband med intravenös administrering observeras de farmakologiska effekterna av naloxonhydroklorid vanligen inom två minuter. Durationen av den antagonistiska effekten beror på dos, men den varierar i allmänhet mellan 1-4 timmar. Behovet av upprepade doser beror på kvantitet, typ och administreringssätt av den opioid som ska motverkas.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Naloxonhydroklorid absorberas snabbt från magtarmkanalen, men utsätts sedan för omfattande förstapassagemetabolism och inaktiveras därför snabbt efter oral administrering. Även om läkemedlet har effekt även efter oral administrering, är de doser som krävs för komplett opioidantagonism betydligt större än motsvarande parenterala doser. Därför administreras naloxonhydroklorid parenteralt.

#### Distribution

Efter parenteral administrering distribueras naloxonhydroklorid snabbt till kroppsvätskor och -vävnader; speciellt till hjärnan, eftersom läkemedlet är mycket lipofilt. Distributionsvolymen hos vuxna är ca 2 l/kg vid steady-state. Proteinbindningsgraden varierar mellan 32 och 45 %. Naloxonhydroklorid passerar lätt placentarriären, men det är inte känt om naloxonhydroklorid utsöndras i bröstmjolk.

#### Metabolism

Naloxonhydroklorid metaboliseras snabbt i levern, främst genom konjugering med glukuronsyra, och utsöndras sedan i urinen.

#### Elimination

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data baserade på gängse studier avseende akut toxicitet och toxicitet vid upprepade doser visade inte på några särskilda risker för människa.

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och i *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter. Däremot konstaterades negativa resultat i ett *in vitro*-

genmutationstest på hypoxantin-guaninfosforibosyltransferas (HGPRT) från V79-celler från kinesisk hamster, och ett *in vivo*-test för kromosomavvikelse i benmärg hos råttor.

Studier avseende karcinogen potential hos naloxonhydroklorid saknas.

Dosberoende förändringar i nervsystemets och beteendets utvecklingstakt samt cerebrala avvikelser har observerats hos nyfödda råttor som exponerats för naloxon *in utero*. Dessutom har ökad neonatal dödlighet och minskad kroppsvikt konstaterats hos avkomma från råttor som exponerats för naloxon mot slutet av dräktighetstiden.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor,  
natriumklorid,  
saltsyra, utspädd (för reglering av pH).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Infusionsvätska innehållande naloxonhydroklorid bör ej blandas med preparat innehållande bisulfid, metabisulfid, långkedjiga anjoner eller anjoner med hög molekylvikt, samt lösningar med alkaliskt pH. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

#### Hållbarhet då förpackningen brutits

Läkemedlet ska användas genast då förpackningen öppnats första gången.

#### Hållbarhet efter utspädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar under 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör färdigberedd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberedd lösning ska förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Färglösa ampuller av glas (typ I).

Förpackningar med 5 eller 10 ampuller på 1 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

För intravenös infusion ska Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml spädas med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. 5 ampuller Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml (2 mg) i 500 ml lösning ger en slutlig koncentration på 4 mikrog/ml.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.  
Preparatet bör inspekteras visuellt före användning (även efter utspädning). Använd endast klar och färglös lösning som är fri från synliga partiklar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Tyskland

Postadress:  
34209 Melsungen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23129

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

24.8.2007/24.4.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.9.2019