

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naltrexon Accord 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg naltreksonihydrokloridia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 192,85 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Keltaisen värinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja toisella puolella ei mitään merkintää.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lisähoitona kattavassa, psykologisen ohjauksen sisältävässä hoito-ohjelmassa potilaille, jotka ovat olleet opiaattiriippuvaisia ja vieroittautuneet (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), sekä alkoholiriippuvaisuudessa tukemassa raittiutta.

4.2 Annostus ja antotapa

Käyttö aikuisilla

Naltreksonihoidon saa aloittaa ja sitä tulee valvoa vain asianmukaisen koulutuksen saaneet lääkärit.

Opioidiriippuvaiselle potilaalle naltreksonihydrokloridin aloitusannoksen tulee olla 25 mg (puoli tablettia), jonka jälkeen jatketaan tavallisella yhden tabletin vuorokausiannoksella (= 50 mg naltreksonihydrokloridia)

Unohtunut annos voidaan korjata antamalla 1 tabletti vuorokaudessa kunnes on aika ottaa seuraava säännöllinen annos.

Naltreksonin annostelu opioidiriippuvaisille henkilöille voi aiheuttaa hengenvaarallisia vieroitusoireita. Potilaille, joiden epäillään käytäneen opioideja, on tehtävä naloksonitesti (ks. kohta 4.4), ellei voida varmasti todeta (virtsakokein), että potilas ei ole käyttänyt mitään opioidia 7-10 vuorokauden aikana ennen naltreksonihoidon aloittamista.

Koska naltreksoni hydrokloridia käytetään lisähoitona ja koska opioidiriippuvaisten potilaiden täydellinen toipumisprosessi vaihtelee yksilöittäin, mitään hoidon standardikestoaikaa ei voida antaa. Kolmen kuukauden aloitusjaksoa tulee harkita. Pidempiaikainen annostelu saattaa kuitenkin olla tarpeen.

Suosittelun annos alkoholiriippuvuudessa pidättyvyyden tukemiseksi on 50 mg vuorokaudessa (1 tabletti). Yhtenä päivänä otettavaa yli 150 mg:n annosta ei suositella, sillä se voi lisätä haittavaikutusten esiintymistä.

Koska naltreksonihydrokloridia käytetään lisähoitona ja koska alkoholiriippuvaisten potilaiden täydellinen toipumisprosessi vaihtelee yksilöittäin, mitään hoidon standardikestoajaa ei voida antaa. Kolmen kuukauden aloitusjaksoa tulee harkita. Pidempiaikainen annostelu saattaa kuitenkin olla tarpeen.

Annostusohjelmaa voidaan muuttaa hoitomyöntyvyyden parantamiseksi kolme kertaa viikossa tapahtuvaan annosteluun seuraavasti: 2 tablettia (=100 mg naltreksonihydrokloridia) maanantaina ja keskiviikkona ja 3 tablettia (=150 mg naltreksonihydrokloridia) perjantaina.

Pediatriiset potilaat

Naltreksonia ei saa käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla, sillä kliiniset tiedot tässä ikäryhmässä puuttuvat. Turvallista käyttöä lapsilla ei ole määritetty.

Käyttö iäkkäillä

Tiedot naltreksonin turvallisuudesta ja tehosta iäkkäillä ovat riittämättömät tässä käyttöaiheessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Akuutti hepatiitti
- Opioidiriippuvaiset potilaat ja opioidien nykyinen väärinkäyttö, sillä seurauksena saattaa olla akuutti vieroitusoireyhtymä.
- Opioidi-positiivinen seulontatulokset tai naloksonitestin jälkeen esiintyvät vieroitusoireet
- Käytettäväksi yhdessä opioidia sisältävän lääkityksen kanssa
- Käytettäväksi yhdessä metadonin kanssa (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Kansallisten ohjeiden mukaan hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta opioidi- ja alkoholiriippuvaisten potilaiden hoidosta.

Samanaikaisesti naltreksonihoidon aikana otetut suuret opioidiannokset voivat johtaa hengenvaaralliseen opioidimyrkytykseen, johon liittyy hengitysteiden ja verenkierron vajaatoiminta. Jos naltreksonia käytetään opioidiriippuvaisilla potilailla, vieroitusoireyhtymä saattaa ilmaantua nopeasti: ensimmäiset oireet voivat ilmaantua 5 minuutin kuluessa, viimeiset 48 tunnin kuluttua. Vieroitusoireiden hoito on oireenmukaista.

Alkoholin väärinkäyttäjillä esiintyvät merkit maksan vajaatoiminnasta eivät ole epätavallisia. Poikkeavia parametrejä maksan toimintakokeissa on todettu ylipainoisilla ja iäkkäillä potilailla, joiden saamat annokset ovat olleet suositeltuja suurempia (jopa 300 mg/vrk). Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoitoa ja hoidon aikana. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla seerumin maksaentsyymiarvot ovat kolminkertaiset normaaliarvoihin verrattuna, sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin.

Maksan toimintakokeiden poikkeavia tuloksia on ilmoitettu liikalihavuutta sairastavilla ja iäkkäillä naltreksonia ottavilla potilailla, joilla ei aikaisemmin ole esiintynyt lääkkeiden väärinkäyttöä. Maksan toimintakokeita on tehtävä sekä ennen hoitoa että hoidon aikana.

Potilaita täytyy varoittaa käyttämästä opioideja (esim. opioideja sisältäviä yskänlääkkeitä, tavallisen vilustumisen oireenmukaiseen lääkehoitoon käytettäviä opioideja tai ripulilääkkeitä jne.) samanaikaisesti naltreksonihoidon kanssa (ks. kohta 4.3).

Naltreksonihoito on aloitettava vasta sitten kun opioidihoito on ollut keskeytettynä riittävän pitkän ajan (noin 5 – 7 vuorokautta heroiinin käytöstä ja vähintään 10 vuorokautta metadonin käytöstä).

Jos potilas tarvitsee opioidilääkitystä, esim. opioidi-kipulääkitystä tai -anestesiaa hätätilanteissa, saatetaan tarvita normaalia suurempi annos. Tällöin hengityslama ja verenkiertoaikutukset ovat syvempiä ja pitkäkestoisempia. Lisäksi saattaa helpommin esiintyä histamiinin vapautumiseen liittyviä oireita (esim. yleistynyttä punoitusta, hikoilua, kutinaa ja muita iho- ja limakalvo-oireita). Tässä tilanteessa potilasta on tarkkailtava ja hoidettava tehostetusti.

Kiputiloja on naltreksonihoidon aikana hoidettava ainoastaan sellaisilla kipulääkkeillä, jotka eivät sisällä opioideja.

Potilaita on varoitettava siitä, että suurien opioidiannosten ottaminen salpauksen ylittämiseksi saattaa naltreksonin vaikutuksen loputtua johtaa opioidin akuuttiin yliannokseen, joka mahdollisesti johtaa kuolemaan.

Naltreksonihoidon jälkeen potilaat saattavat olla herkempiä opioideja sisältäville lääkkeille.

Opioidien väärinkäytöstä epäillyille potilaille täytyy tehdä naloksonitesti, ellei voida vahvistaa (virtsakokein), että potilas ei ole ottanut mitään opioideja 7-10 vuorokauden kuluessa ennen naltreksonihoidon aloittamista.

Naloksonin aiheuttama vieroitusoireyhtymä on lyhyempikestoinen kuin naltreksonin aiheuttama vieroitusoireyhtymä.

Suosittelvat toimenpiteet ovat seuraavat:

Laskimonsisäinen testi

- Laskimonsisäinen injektio 0,2 mg naloksonia
- Jos 30 sekunnin kuluttua ei ilmene vieroitusoireita, voidaan antaa laskimonsisäinen lisäinjektio 0,6 mg naloksonia.
- Potilasta on tarkkailtava jatkuvasti 30 minuutin ajan mahdollisten vieroitusoireiden merkkien varalta.

Jos mitä tahansa vieroitusoireita ilmenee, naltreksonihoitoa ei saa aloittaa. Jos testitulokset on negatiivinen, hoito voidaan aloittaa. Jos kuitenkin epäillään potilaan käyttäneen opioideja, testi voidaan vielä uusua antamalla 1,6 mg:n annos. Jos tämän jälkeen mitään oireita ei ilmene, potilaalle voidaan antaa 25 mg naltreksonihydrokloridia.

Naloksonihydrokloriditestä ei pidä tehdä potilaille, joilla on kliinisesti merkitseviä vieroitusoireita eikä potilaille, joiden virtsatesti on opioidi-positiivinen.

Naltreksoni metaboloituu laajasti maksassa ja erittyy pääasiallisesti virtsan kautta. Sen takia on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä lääkevalmistetta potilaille, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt. Maksan toimintakokeet on tehtävä sekä ennen hoitoa että hoidon aikana.

Itsemurhariskin tiedetään lisääntyvän lääkeaineiden väärinkäyttäjillä huolimatta siitä, esiintyykö potilaalla samanaikaista masennusta vai ei. Naltrexon Accord -tabletteja käytettäessä tämä riski ei poistu.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä

laktaasiinpuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Naltreksonin samanaikaista antoa opioidia sisältävän lääkityksen kanssa on vältettävä. Tällä hetkellä kliininen kokemus ja tutkimustieto naltreksonin vaikutuksesta muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan on vähäistä. Naltreksonin ja muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta ja hoitoa valvottava tarkasti.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -tutkimuksilla on osoitettu, ettei naltreksoni eikä sen aktiivinen metaboliitti, 6-beeta-natreksoli metaboloitu sytokromi P450-entsyymin välityksellä. Siten on epätodennäköistä, että sytokromi P450-entsyymin inhibiittorit vaikuttaisivat naltreksonin farmakokinetiikkaan.

Yhteiskäyttöä ei suositella seuraavien lääkeaineiden kanssa: opioidijohdannaiset (anageetit, yskänlääkkeet, korvaushoidot), sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet (alfametyylidopa).

Naltreksonin antoa samanaikaisesti opioidia sisältävän lääkityksen kanssa on vältettävä.

Metadoni korvaushoitona. Vieroitusoireyhtymän riski on olemassa.

Yhteisvaikutus on otettava huomioon seuraavien lääkeaineiden kanssa: barbituraatit; bentsodiatsepiini, muut anksiolyytit (esim. meprobamaatti), unilääkkeet, rauhoittavat masennuslääkkeet (amitriptyliini, doksepiini, mianseriini, trimipramiini), rauhoittavat antihistamiinit H1, neuroleptit (droperidoli).

Turvallisuus- ja siedettävyydetutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti naltreksonia ja akamprosaattia, naltreksoni lisäsi merkittävästi alkoholiriippuvaisilla potilailla akamprosaattipitoisuutta plasmassa. Yhteisvaikutuksia muiden psyykenlääkkeiden (kuten disulfraami, amitriptyliini, doksepiini, litium, klotsapiini, bentsodiatsepiini) kanssa ei ole tutkittu.

Tähän mennessä ei ole todettu yhteisvaikutuksia kokaiinin ja naltreksonihydrokloridin välillä.

Naltreksonin ja alkoholin välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta.

Opioideja sisältävien lääkkeiden yhteisvaikutukset, ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Naltreksonihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on todettu teratogeenisiä vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3). Tiedot ovat riittämättömiä kliinisen merkityksen määrittämiseksi. Ihmiselle koituvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Naltreksonia tulee antaa raskaana oleville naisille vain, jos hoitava lääkäri arvioi hoidosta saatavan hyödyn suuremmaksi kuin mahdollisen riskin.

Naltreksonin käyttö raskaana oleville alkoholiriippuvaisille potilaille, jotka saavat pitkäaikaista opiaattihoitoa tai korvaushoitoa opiaateilla, tai raskaana oleville opioideista riippuvaisille potilaille aiheuttaa akuutin vieroitusoireyhtymän, jolla voisi olla vakavia seuraamuksia äidille ja sikiölle (ks. kohta 4.4). Naltreksonin anto on keskeytettävä jos potilaalle määrätään opiaattianalgeetteja (ks. kohta 4.5).

Imetys

Naltreksonihydrokloridin käytöstä imetyksen aikana ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Ei tiedetä, erittykö naltreksoni tai 6-beeta-natreksoli äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naltreksoni voi heikentää sellaisia henkisiä tai fyysisiä toimintoja, joita tarvitaan tarkkuutta vaativiin tehtäviin, kuten ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	
Infektiot	
Melko harvinainen	Suun herpesinfektio
	Jalkasila
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Lymfadenopatia
Harvinainen	Idiopaattinen trombosytopeninen purppura
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Yleinen	Ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	Hermostuneisuus
	Ahdistus
	Unettomuus
Yleinen	Tunnehäiriöt
	Toivottomuuden tunne
	Ärtisyys
	Mielialan vaihtelut
Melko harvinainen	Aistiharhat
	Sekavuus
	Masennus
	Vainoharhaisuus
	Desorientaatio
	Painajaiset
	Agitaatio
	Viettihäiriö
	Epätavalliset unet
Harvinainen	Itsemurha-ajatukset
	Itsemurhayritys
Hyvin harvinainen	Euforia
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
	Unihäiriöt
	Rauhattomuus
Yleinen	Heitehuimaus
	Puistatukset
	Vertigo

Melko harvinainen	Vapina
	Uneliaisuus
Harvinainen	Puhehäiriö
Silmät	
Yleinen	Lisääntynyt kyyneleritys
Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
	Silmän ärsytys
	Valonarkuus
	Silmän turvotus
	Silmäkipu
	Astenopia
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Korvavaiva
	Korvakipu
	Tinnitus
	Vertigo
Sydän	
Yleinen	Takykardia
	Sydämen tykytykset
	Muutos elektrokardiogrammissa
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Verenpaineen vaihtelut
	Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Rintakipu
Melko harvinainen	Nenän tukkoisuus
	Nenävaivat
	Nuha
	Aivastelu
	Suu- ja nielukipu
	Lisääntynyt syljeneritys
	Sinusvaivat
	Dyspnea
	Dysfonia
	Yskä
	Haukottelu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Vatsakipu
	Vatsakrampit
	Pahoinvointi tai taipumus oksenteluun
	Oksentelu
Yleinen	Ripuli
	Ummetus
Melko harvinainen	Ilmavaivat
	Hemorroidit
	Mahahaava
	Suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksavika
	Kohonneet veren bilirubiiniarvot
	Hepatiitti
	Maksan transaminaasit saattavat kohota hoidon aikana. Naltreksonin

	lopettamisen jälkeen maksan transaminaasit laskivat lähtötasoon usean viikon kuluessa.
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Ihottuma
Melko harvinainen	Seborrea
	Pruritus
	Akne
	Alopesia
Hyvin harvinainen	Eksanteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
	Lihaskipu
Melko harvinainen	Nivuskipu
Hyvin harvinainen	Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Virtsaumpi
Melko harvinainen	Usein toistuva virtsaamistarve
	Kivulias virtsaaminen
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Viivästynyt siemensyöksy
	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Heikotus
	Voimattomuus
Yleinen	Ruokahalun puute
	Jano
	Lisääntynyt energisyys
	Vilunväristykset
	Hyperhidroosi
Melko harvinainen	Ruokahalun lisääntyminen
	Painon lasku
	Painon lisääntyminen
	Kuume
	Kipu
	Ylä- ja alarajojen kylmyys
	Kuumotuksen tunne

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista alla mainitut yhteystiedot.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

- Naltreksonin yliannostuksesta on rajoitetusti kliinistä kokemusta.

- Toksisia oireita ei todettu vapaaehtoisilla, jotka saivat 800 mg:n vuorokausiannoksia 7 päivän ajan.

Hoito

- Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja hoidettava oireenmukaisesti tarkan valvonnan alaisena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet

ATC-koodi: N07BB04

Naltreksoni on spesifinen opioidiantagonisti, jolla on vain vähän agonistivaikutusta. Se kilpailee stereospesifisesti reseptoreista, jotka sijaitsevat pääasiassa keskus- ja ääreishermostossa. Naltreksoni sitoutuu kompetitiivisesti näihin reseptoreihin ja toimii täten elimistön ulkopuolelta tuotujen opioidien antagonistina.

Naltreksonihoito ei aiheuta fyysistä tai psyykkistä riippuvuutta. Opioidiantagonismille ei kehity toleranssia.

Naltrexon Accord 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen vähentää uusiutumisen riskiä ja tukee opioideista pidättäytymistä.

Naltrexon Accord 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen -hoito ei aiheuta vastenmielisyyttä alkoholia kohtaan eikä reaktioita opioidin ottamisen jälkeen. Se ei siis aiheuta disulfiraamin kaltaista reaktiota.

Naltreksonin vaikutusmekanismia alkoholismien hoidossa ei ole täysin selvitetty, mutta sen roolia endogeenisessä opioidisysteemissä pidetään lähes varmana. On esitetty hypoteesi, että alkoholin juominen lisääntyy, koska alkoholi stimuloi endogeenista opioidiaktiivisuutta.

Naltreksoni ei aiheuta vastenmielisyyttä alkoholia kohtaan ja ei siten aiheuta disulfiraamin kaltaista negatiivista reaktiota alkoholin nauttimisen jälkeen.

Naltreksonihoidon pääasiallinen vaikutus alkoholiriippuvaisilla potilailla on pienentynyt riski alkaa juoda hallitsemattomasti pienekin alkoholimäärän nauttimisen jälkeen.

Hoito antaa potilaalle "toisen mahdollisuuden" välttyä muutoin toisiaan vahvistavista juomaan lankeamisesta ja täydellisestä kontrollin menetyksestä. Naltreksonilla näyttää olevan myös alkoholin himoa vähentävä vaikutus, koska sillä on hillitsevä vaikutus pienten alkoholimäärien satunnaisen käytön jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna naltreksoni imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja lähes täydellisesti.

Biotransformaatio

Maksassa se käy läpi laajan ensikierron metabolian. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin yhden tunnin kuluessa.

Naltreksoni hydrolysoituu maksassa pääasiassa aktiiviseksi metaboliitiksi, 6-beeta-naltreksoniksi ja vähäisemmässä määrin 2-hydroksi-3-metoksi-6-beeta-naltreksoliksi.

Naltreksonin plasman puoliintumisaika on noin 4 tuntia, keskimääräinen pitoisuus veressä on 8,55 mg/ml ja plasmaproteiiniin sitoutuminen on 21 %. 6-beeta-naltreksonin plasman puoliintumisaika on 13 tuntia.

Eliminaatio

Lääke erittyy pääosin munuaisten kautta. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy 48 tunnin aikana 6-beeta-naltreksoniglukuronidina ja naltreksonina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuitenkin on viitteitä maksatoksisuudesta käytettäessä suurenevia annoksia, koska palautuvaa maksaentsyymien nousua on havaittu ihmisillä sekä terapeuttisilla että sitä suuremmilla annoksilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Naltreksoni (100 mg/kg, noin 140 kertaa ihmisen hoitoannosta suurempi annos) nosti merkittävästi valeraskauksien määrää rotilla. Pariutuneiden naarasrottien raskauksien lukumäärä myös laski. Näiden havaintojen merkitystä ihmisen hedelmällisyydelle ei tunneta.

Naltreksonin on todettu vaikuttavan rotan ja kanin sikiön kehitykseen silloin, kun on käytetty noin 140 kertaa ihmisen hoitoannoksia suurempia annoksia. Tämä vaikutus osoitettiin rotilla siten, että niille annettiin naltreksonia 100 mg/kg sekä ennen tiineyttä että sen aikana. Kaneilla vastaava vaikutus saatiin aikaan, kun annettiin naltreksonia 60 mg/kg siinä raskauden vaiheessa, jolloin elimet kehittyvät.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E 433)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisvaatimuksia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Naltrexon Accord 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen on pakattu valkoisiin läpinäkymättömiin PVC/PE/Aclar/alumiinisiin ja täysin alumiinisiin läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 7, 14, 28, 30, 50 ja 56 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 25250

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.02.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.05.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naltrexone Accord 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50,00 mg naltrexonhydroklorid

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan och plana på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

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

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

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

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

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

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

frekvens av biverkningar.

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

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

Pediatrik population

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

Äldre

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienter kan vara känsligare för opioidinnehållande läkemedel efter behandling med naltrexon.

Patienter som misstänks använda eller vara beroende av opioider måste genomgå ett provokationstest med naloxon, om det inte kan verifieras att de inte har tagit några opioider på 7–10 dagar (urintest) före inledandet av behandlingen med naltrexon. Ett abstinenssyndrom som utlösts av naloxon varar kortare tid än ett som framkallats av naltrexon.

Rekommenderad procedur är följande:

Intravenös provokation

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

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

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

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

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

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av naltrexon och ett opioidinnehållande läkemedel bör undvikas.

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

Inga interaktionsstudier har genomförts.

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

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

Samtidig administrering av naltrexon och ett opioidinnehållande läkemedel bör undvikas.

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

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

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

Hittills har ingen interaktion mellan kokain och naltrexonhydroklorid beskrivits.

Det finns inga kända interaktioner mellan naltrexon och alkohol.

För interaktioner med opioidinnehållande läkemedel, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar listas efter organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA:s klassificering av organsystem	
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Oral herpes
	Tinea pedis
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Lymfadenopati
Sällsynta	Idiopatisk trombocytopen purpura
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar:	
Mycket vanliga	Nervositet
	Ängest
	Sömlöshet
Vanliga	Affektiva störningar
	Nedstämdhet
	Irritabilitet
	Stämningsvariationer
Mindre vanliga	Hallucination
	Förvirringstillstånd
	Depression
	Paranoia
	Desorientering
	Mardrömmar
	Agitation
	Libidostörningar
	Abnorma drömmar
Sällsynta	Själv mordstankar
	Själv mordsförsök
Mycket sällsynta	Eufori
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
	Sömnstörningar
	Rastlöshet
Vanliga	Svindel
	Frossbrytningar
	Vertigo
Mindre vanliga	Tremor
	Somnolens
Sällsynta	Talrubbningar
Ögon	
Vanliga	Ökad tårproduktion
Mindre vanliga	Dimsyn
	Ögonirritation
	Fotofobi
	Ögonsvullnad

	Ögonsmärta
	Astenopi
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Öronbesvär
	Öronvärk
	Tinnitus
	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga	Takykardi
	Palpitationer
	EKG-förändringar
Blodkärl	
Mindre vanliga	Blodtrycksvariationer
	Flushing
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Bröstmärtor
Mindre vanliga	Nästäppa
	Obehag i näsan
	Rinorré
	Nysningar
	Mun-svalgsmärta
	Ökad salivproduktion
	Bihålebesvär
	Dyspné
	Dysfoni
	Hosta
	Gäspningar
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmärter
	Bukkramp
	Illamående och kräkningstendens
	Kräkningar
Vanliga	Diarré
	Förstoppning
Mindre vanliga	Flatulens
	Hemorroider
	Ulkus
	Muntorrhet
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Leverbesvär
	Förhöjt blodbilirubin
	Hepatit
	Under behandlingen kan en ökning av levertransaminaser förekomma. Efter utsättande av naltrexon sjönk transaminaserna till baseline inom några veckor.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Utslag
Mindre vanliga	Seborré
	Pruritus
	Akne

	Alopeci
Mycket vanliga	Exantem
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Mycket vanliga	Artralgi
	Myalgi
Mindre vanliga	Ljumsksmärtor
Mycket sällsynta	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urinretention
Mindre vanliga	Pollakisuri
	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Försenad ejakulation
	Erektill dysfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Svaghet
	Asteni
Vanliga	Aptitförlust
	Törst
	Ökad energi
	Frysningar
	Hyperhidros
Mindre vanliga	Aptitökning
	Viktninskning
	Viktökning
	Pyrexia
	Smärta
	Perifer köldkänsla
	Värmekänsla

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Naltrexonbehandling leder inte till fysiskt eller psykiskt beroende. Ingen tolerans gentemot den opioidantagoniserande effekten kan observeras.

Naltrexone Accord minskar risken för återfall och verkar stödjande vid opioidabstinens.

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Metabolism

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

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

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

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdrage ring:

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E 433)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 25250

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.02.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 31.05.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.04.2022