

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naloxone Accord 0,4 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 0,4 milligrammaa naloksonihydrokloridia (dihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön liuos, joka on käytännössä katsoen hiukkaseton; pH 3,1–4,5 ja osmolaliteetti 250–350 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.

Naloxone Accord on tarkoitettu aikuisille, nuorille, lapsille ja yli 4 kg painaville imeväisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

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

Naloxone Accord -valmisteen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Lisätietoja yhteensopimattomuuksista ja ohjeita valmisteen laimentamisesta ennen käyttöä, ks. kohdat 6.2 ja 6.6. Naloxone Accord annetaan lihakseen vain silloin, kun valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista.

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

Kun Naloxone Accord 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 (esim. dekstropropoksifeeni, dihydrokodeiini, metadoni) vaikutusaika on pidempi kuin naloksonihydrokloridin vaikutusaika. Tämän vuoksi potilaiden tilaa on seurattava jatkuvasti ja annettava tarvittaessa uusi annos.

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) annos naloksonihydrokloridia 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 olla vielä tarpeen 1–2 tunnin kuluttua, riippuen vaikuttavasta aineesta, jonka vaikutus halutaan kumota (lyhyt- vai pitkävaikutteinen), annetusta annoksesta, antoajankohdasta ja antotavasta. Naloxone Accord voidaan vaihtoehtoisesti antaa infuusiona laskimoon.

Infuusio:

Tiettyjen opioidien vaikutusaika on pidempi kuin boluksena laskimoon annetun naloksonihydrokloridin vaikutusaika. Jos tiedetään tai jos on syytä epäillä, että lama on aiheutettu tällaisella opioidilla, pitää naloksonihydrokloridi antaa jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus määritellään yksilöllisesti sen mukaan, millaisen vasteen potilas saa laskimoon annettuun bolusinjektioon ja laskimoon annettuun infuusion. Jatkuvan laskimonsisäisen infuusion käyttöä on harkittava 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.

Naloxone Accord esitäytetty ruisku ei ole sopiva valmistemuoto alle 4 kg painavien imeväisten hoitoon.

Epäillyn akuutin opioidiyliaannostuksen tai myrkytyksen diagnosointi

Aikuiset:

Tavallinen aloitusannos on yleensä 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. Naloxone Accord voidaan antaa myös lihakseen (aloitusannos yleensä 0,4–2 mg), jos sen antaminen laskimoon ei ole mahdollista. Jos 10 mg:n naloksonihydrokloridiannoksella 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:

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. Potilaan mukaan infuusio laskimoon voi myös olla tarpeen. Jos valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista, Naloxone Accord voidaan antaa injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg) useaan annokseen jaettuna.

Naloxone Accord esitäytetty ruisku ei ole sopiva valmistemuoto alle 4 kg painavien imeväisten hoitoon.

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 uusida 2–3 minuutin välein. Jos valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista, Naloxone Accord voidaan antaa injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg).

Iäkkäät:

Naloxone Accord -valmistetta 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 kammioväriä.

4.3 Vasta-aiheet

Naloxone Accord on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä naloksonihydrokloridille tai muille kohdassa 6.1. mainituille valmisteen sisältämille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naloxone Accord -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka ovat saaneet suuria opioidiannoksia tai jotka ovat fyysisesti riippuvaisia opioideista. Opioidien vaikutuksen liian nopea kumoutuminen voi aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita näille potilaille. Hypertensiota, sydämen rytmihäiriötä, keuhkoedeemaa ja sydämenpysähdyksiä on kuvattu. Tämä koskee myös näiden potilaiden vastasyntyneitä vauvoja.

Jos potilas saa tyydyttävän vasteen naloksonihydrokloridihoidon, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Opioidien vaikutus voi olla pidempi kuin naloksonihydrokloridin, 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, eteisvärinä ja keuhkoedeemaa. Näitä haittavaikutuksia on havaittu leikkauksen jälkeen tavallisimmin sydän- ja verisuonitautipotilailla ja potilailla, jotka ovat käyttäneet vastaavanlaisia kardiiovaskulaarisia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä. Vaikka suoraa syy-yhteyttä ei ole osoitettu, Naloxone Accord -valmistetta on annettava varoen sydäntautipotilaille ja potilaille, jotka käyttävät suhteellisen kardiotoksisia ja kammiotakykardiaa, eteisvärinä ja sydämenpysähdyksen aiheuttavia lääkkeitä (esim. kokaiini, metamfetamiini, trisykliset masennuslääkkeet, kalsiumkanavan salpaajat, beetasalpaajat, digoksiini). Ks. kohta 4.8.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos (400 mikrogrammaa) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Naloksonihydrokloridin vaikutus perustuu yhteisvaikutukseen opioidien ja opioidiagonistien kanssa. Kun naloksonihydrokloridia annetaan opioideista riippuvaiselle henkilölle, vieroitusoireet voivat voimistua. Hypertensiota, sydämen rytmihäiriötä, 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 annetaan potilaille, jotka ovat saaneet buprenorfiinia kipulääkkeeksi, voidaan täydellinen analgesia palauttaa. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan buprenorfiinin kaarenmuotoisesta annosvastekuvaajasta, jossa analgesia heikkenee 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 He delmällisyys, 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 pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö 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. Imettämistä on sen vuoksi vältettävä 24 tunnin ajan hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita, joille on annettu naloksonihydrokloridia opioidien vaikutuksen kumoamiseksi, on varoitettava, etteivät he saa ajaa mitään ajoneuvoa, käyttää koneita tai suorittaa muita toimenpiteitä, jotka vaativat fyysistä 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: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinainen: vapina, hikoilu

Harvinainen: kouristukset, jännitys

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

Sydän

Yleinen: takykardia

Melko harvinainen: sydämen rytmihäiriöt, bradykardia

Hyvin harvinainen: kammiovärinä, sydämenpysähdys

Verisuonisto

Yleinen: hypotensio, hypertensio

Hypotensiota, hypertensiota ja sydämen rytmihäiriöitä (myös kammioperäistä takykardiaa ja kammioväriä) 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 harvinainen: keuhkoedeema

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

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi

Yleinen: oksentelu

Melko harvinainen: 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 kudosis

Hyvin harvinainen: erythema multiforme

Yhdessä tapauksessa erythema multiforme parani pian naloksonihydrokloridin annon lopettamisen jälkeen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: leikkauksen jälkeinen kipu

Melko harvinainen: hyperventilaatio, verisuonen seinämän ärsytys (laskimoon tapahtuvan annon jälkeen); paikallinen ärsytys ja tulehdus (lihakseen 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 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 uusiutumiseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkkeineet
ATC-koodi: V03AB15.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Naloksonihydrokloridi, puolisynteettinen morfiinijohdos (N-allyyli-noroksimorfon), on spesifinen opioidiantagonisti, joka vaikuttaa kilpailemalla opioidireseptoreista. Se sitoutuu herkästi opioidireseptoreihin ja syrjäyttää sekä opioidiagonistit että osittaiset antagonistit, kuten 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. Laskimonsisäisesti annettaessa naloksonihydrokloridin farmakologiset vaikutukset todetaan kahden minuutin kuluessa. Antagonistivaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta on yleisesti 1–4 tunnin välillä. Toistettavien annosten tarve riippuu antagonistisoitavan 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

Parenteraalisen annon jälkeen naloksonihydrokloridi jakaantuu nopeasti elimistön kudoksiin ja nesteisiin, etenkin aivoihin, koska lääkeaine on erittäin lipofiilinen. Aikuisilla vakaan tilan jakaantumistilavuuden on raportoitu olevan noin 2 l/kg. Proteiineihin sitoutuu 32–45 %. Naloksonihydrokloridi läpäisee istukan helposti. Ei kuitenkaan tiedetä, erittykö naloksonihydrokloridi rintamaitoon.

Biotransformaatio

Naloksonihydrokloridi metaboloituu nopeasti maksassa konjugoitumalla glukuronihappoon ja erittymällä virtsaan.

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 kiinanhamsterin 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, konsentroitua (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Naloksonihydrokloridi-infuusiota ei suositella sekoitettavaksi bisulfiittia, metabisulfiittia, pitkäketjuisia ja molekyylipainoltaan suuria anioneja sisältävien valmisteiden tai emäksisten liuosten kanssa.

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton ruisku
2 vuotta

Kestoaika avaamisen jälkeen
Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

Kestoaika laimentamisen jälkeen
Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 36 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 25 °C:n lämpötilassa.
Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

1 ml:n kirkas esitäytetty lasiruisku, jossa on neulansuojus, männän pysäytin (harmaa bromobutyyliryijä) ja männän varsi (polypropeeni). Ruiskun sylinterissä on asteikko 0,1 ml:n mittavälein.

Esitäytetyn ruiskun mukana toimitetaan neula (23 G, 30 mm), pakattu ulkopakkaukseen.

Pakkauskoko: yksi esitäytetty ruisku ja yksi neula.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Hävitä käyttämätön liuos välittömästi käytön jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos Naloxone Accord annetaan infuusiona laskimoon, valmiste laimennetaan 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosiliuoksella. 5 esitäytettyä Naloxone Accord -ruiskua (2 mg) 500 ml kohti antaa pitoisuudeksi 4 mikrogrammaa/ml.

Valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytä liuosta vain, jos se on kirkas ja väritön eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39143

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: <täytetään kansallisesti>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naloxone Accord 0,4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta på 1 ml innehåller 0,4 mg naloxonhydroklorid (som dihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar, pH 3,1 till 4,5 och osmolalitet 250 till 350 mOsmol/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 opioidöverdosering eller -förgiftning.
- Totalt eller partiellt upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar har fått opioider.

Naloxone Accord är indicerat för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som väger över 4 kg.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

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

Naloxone Accord ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Information om inkompatibiliteter och anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.2 och 6.6. Intramuskulär administrering av Naloxone Accord ska endast användas om intravenös administrering inte är möjlig.

Effekten uppnås snabbast då läkemedlet administreras intravenöst. Detta administreringsätt rekommenderas därför i samband med akutfall.

När Naloxone Accord administreras intramuskulärt är det nödvändigt att komma ihåg att effekten är långsammare än efter en intravenös injektion. Å andra sidan varar effekten längre efter en intramuskulär injektion än efter en intravenös sådan. Verkningstiden beror på dosen 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 högre än motsvarande intravenösa dos, samt att doseringen ska anpassas individuellt.

Då vissa opioider (t.ex. 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 (cirka 1,5-3 mikrogram/kg) är i allmänhet tillräckligt. Vid behov kan ytterligare intravenösa injektioner på 0,1 mg administreras med 2 minuters intervall 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 administrerats, administreringstiden samt administreringssättet. Alternativt kan Naloxone Accord ges som en intravenös infusion.

Infusion:

Vissa opioider har en längre verkningsstid än naloxonhydroklorid som administrerats som en intravenös 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 den intravenösa bolusinjektionen som den intravenösa infusionen. Användning av en kontinuerlig intravenös infusion ska övervägas noga och vid behov ska hjälp ges att upprätthålla andningen.

Pediatrisk population:

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

Naloxone Accord förfylld spruta bör inte användas till spädbarn som väger mindre än 4 kg.

Diagnos av misstänkt, akut opioidöverdosering eller -förgiftning

Vuxna:

Den vanliga startdosen är 0,4-2 mg naloxonhydroklorid intravenöst. Om önskad förbättring av andningsdepressionen inte uppnås direkt efter intravenös administrering kan injektionerna upprepas med 2-3 minuters intervall. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxone Accord 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 andra aktiva substanser som inte tillhör opioiderna.

Pediatrisk population:

Den vanliga startdosen är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om önskat kliniskt terapivar inte uppnås kan ytterligare en injektion om 0,1 mg/kg administreras. Beroende på individen, kan även en intravenös infusion vara nödvändig. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxone Accord också injiceras intramuskulärt (startdos 0,01 mg/kg), uppdelat på flera doser.

Naloxone Accord förfylld spruta bör inte användas till spädbarn som väger mindre än 4 kg.

Upphävande av andnings- och övrig CNS-depression hos nyfödda vars mödrar har fått opioider

Den vanliga dosen är 0,01 mg naloxonhydroklorid per kg intravenöst. Om tillfredsställande andningsfunktion inte uppnås med denna dos kan injektionen upprepas med 2-3 minuters intervall. Om intravenös administrering inte är möjlig, kan Naloxone Accord också injiceras intramuskulärt (startdos 0,01 mg/kg).

Äldre:

Vid behandling av äldre patienter med kardiovaskulär sjukdom eller hos de som får potentiellt kardiotoxiska läkemedel ska Naloxone Accord användas med försiktighet, eftersom allvarliga kardiovaskulära biverkningar, som ventrikulär takykardi och flimmer, har uppkommit hos postoperativa patienter efter administrering av naloxonhydroklorid.

4.3 Kontraindikationer

Naloxone Accord är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot naloxonhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iaktas vid administrering av Naloxone Accord till patienter som fått stora opioiddoser eller som är fysiskt opioidberoende. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekten kan hos dessa patienter leda till akuta abstinenssymtom. Hypertoni, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats. Detta gäller även för ovannämnda patienters nyfödda barn.

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

Naloxonhydroklorid har ingen effekt på CNS-depression som orsakas av andra ämnen än opioider. Upphävandet av andningsdepression förorsakad av buprenorfin kan vara ofullständigt. 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 ett kliniskt betydande upphävande av analgesin. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekterna kan leda till illamående, kräkningar, svettning eller takykardi.

Naloxonhydroklorid har uppgetts förorsaka hypotoni, hypertoni, ventrikulär takykardi, flimmer och lungödem. Dessa biverkningar har främst observerats hos postoperativa patienter med kardiovaskulära sjukdomar eller som har använt mediciner som ger liknande kardiovaskulära biverkningar. Även om direkta orsakssamband inte har påvisats, ska försiktighet iaktas vid administrering av Naloxone Accord till patienter med hjärtsjukdomar eller till patienter som tagit läkemedel med kardiotoxisk effekt som kan förorsaka ventrikulär takykardi, flimmer eller hjärtstillestånd (t.ex. kokain, metamfetamin, tricykliska antidepressiva medel, kalciumblockerare, betablockerare, digoxin). Se avsnitt 4,8.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml (0,4 mg) dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av naloxonhydroklorid beror på dess interaktion med opioider och opioidagonister. När läkemedlet administreras till opioidberoende patienter, kan administrering av naloxonhydroklorid leda till uttalade abstinensbesvär hos en del patienter. Hypertoni, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats.

I samband med administrering av en standarddos av naloxonhydroklorid förekommer inga interaktioner med barbiturater och 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.

När naloxonhydroklorid administreras till patienter som fått buprenorfin som analgetikum, kan total analgesi återställas. Man antar att denna effekt beror på buprenorfinets bågformade dos-responskurva, med avtagande analgesi vid höga doser. Upphävandet av andningsdepression som orsakats av buprenorfin är dock begränsat.

Allvarlig hypertoni har rapporterats i samband med administrering av naloxonhydroklorid vid fall av koma förorsakad av klonidinöverdoser.

4.6 Fertilitet, 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 läkemedel 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 bröstmjölk och det är inte fastställt om ammande 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 har 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 i minst 24 timmar, eftersom opioideffekterna kan återkomma.

4.9 Biverkningar

Följande frekvensterminologi har använts:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$;

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

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$;

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

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$;

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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, spänning

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

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 observerats i samband med postoperativt bruk av naloxonhydroklorid. Kardiovaskulära biverkningar har främst påträffats hos postoperativa patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom eller hos de som får annan medicinerings som ger 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. Ett orsakssamband har dock inte fastställts, och symtomen kan också vara tecken på ett för snabbt upphävande av opioideffekten.

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: Hyperventilering, 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 opioideffekten kan ge upphov till 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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Med hänsyn till indikationerna och läkemedlets breda terapeutiska marginal, 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 spänning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar.

ATC-kod: V03AB15.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Naloxonhydroklorid är ett semisyntetiskt morfindervivat (N-allyl-nor-oximorfon) 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 (t.ex. pentazocin, men även nalorfin) från receptorerna. Naloxonhydroklorid motverkar inte CNS-depression förorsakad av sömnmedel eller andra icke-opioider och 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, ingen andningsdepression, inga psykotomimetiska effekter, cirkulatoriska förändringar eller mios uppkommer.

I avsaknad av opioider eller agonistiska effekter 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 opioidberoende 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. Den antagonistiska effektens varaktighet beror på dos, men den varierar i allmänhet mellan 1 och 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 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 kroppsvävnader och vätskor; speciellt till hjärnan, eftersom läkemedlet är mycket lipofilt. Distributionsvolymen hos vuxna är cirka 2 l/kg vid steady-state. Proteinbindningsgraden varierar mellan 32 och 45 %.

Naloxonhydroklorid passerar lätt placentabarriären, 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.

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och i *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter och var negativa i *in vitro*-genmutationstest på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (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 i slutet av dräktighetstiden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Infusionsvätska innehållande naloxonhydroklorid bör ej blandas med preparat innehållande bisulfid, metabisulfid, långkedjiga anjoner med hög molekylvikt eller alkaliska lösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad spruta
2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet
Efter första öppnandet ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning
Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 36 timmar vid 2 till 8 °C och vid 25 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska spädningarna användas omedelbart. Om de 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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

1 ml förfylld spruta av klart glas med spetslock, kolvstopp (grå bromobutylgummipropp) och kolvstång (polypropen). Graderingar per 0,1 ml finns på sprutans cylinder.

Den förfyllda sprutan levereras med en nål (23 G; 30 mm), förpackad i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: en förfylld spruta och en nål

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras omedelbart efter användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För intravenös infusion ska Naloxone Accord spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %). 5 förfyllda sprutor av Naloxone Accord (2 mg) per 500 ml ger en koncentration på 4 mikrogram/ml.

Inspektera läkemedlet visuellt före användning. Använd endast klara och färglösa lösningar som är praktiskt taget fria från synliga partiklar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39143

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: <Kompletteras nationellt>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.02.2023