

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naltrexon Vitaflo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg naltreksonihydrokloridia.

Sisältää laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Kapselin muotoinen, vaaleanruskea kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alkoholiriippuvaisten potilaiden tukihoito alkoholivieroituksessa osana laajaa hoito-ohjelmaa, johon kuuluu psykoterapiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Naltrexon Vitaflo -hoidon tulee aloittaa ja sitä valvoa asiaan perehtynyt henkilö.

Naltrexon Vitaflo -valmistetta ei saa antaa ennen kuin naloksonitesti on tehty ja siitä on saatu negatiivinen tulos (ks. kohta 4.4).

Naltrexon Vitaflo -hoitoa saa harkita vain potilaille, jotka eivät ole käyttäneet opioideja vähintään 7–10 päivään.

Aikuiset

Suositusannos aikuisille on 50 mg naltreksonihydrokloridia vuorokaudessa (1 tabletti).

Koska täydellinen paraneminen alkoholiriippuvuudesta vaihtelee yksilöittäin, tukihoitona käytettävän Naltrexon Vitaflo -hoidon pituus on myös yksilöllinen. Aloitusjakson tulisi olla 3 kuukautta, mutta pidempiaikainen lääkitys saattaa olla tarpeen.

Lapset ja nuoret

Naltrexon Vitaflo -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille. Lääkevalmisteen turvallisuutta lapsille ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Tiedot naltreksonin turvallisuudesta ja tehosta iäkkäille ovat riittämättömät tässä käyttöaiheessa.

4.3 Vasta-aiheet

Naltrexon Vitaflo on vasta-aiheista

- potilaille, joilla on akuutti hepatiitti tai maksan vajaatoiminta
- potilaille, jotka ovat riippuvaisia opioideista, sillä seurauksena saattaa olla akuutti vieroitusoireyhtymä
- potilaille, joilla on positiivinen seulontatulos opioideille tai jos potilas ei ole

- läpäissyt naloksonitestiä (ks. kohta 4.4)
- yhteiskäytössä muiden opioideja sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- yhdessä metadonin kanssa (ks. kohta 4.5)
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä naltreksonihydrokloridille tai valmisteeseen sisällyttäville apuaineille
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kansallisen hoitokäytännön mukaan Naltrexon Vitaflo -hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta alkoholiriippuvuuden hoidosta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, koska Naltrexon Vitaflo metaboloituu pääosin maksan kautta ja erittyy pääasiassa virtsaan. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa on todettu naltreksonia ottaneilla ylipainoisilla ja iäkkäillä potilailla, joilla ei ole aiempaa lääkkeiden väärinkäyttöä. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Ei ole epätavallista, että opioidien väärinkäyttäjillä on maksan vajaatoimintaa. Ei ole myöskään epätavallista, että alkoholin väärinkäyttäjillä on maksan toimintahäiriö. Muutoksia maksan toimintakokeissa on todettu ylipainoisilla iäkkäillä potilailla, jotka ovat saaneet naltreksonia suositeltua suurempina annoksina (jopa 300 mg/vrk) alkoholismiin hoitoon. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti hoidon aikana.

Naltrexon Vitaflo voi laukaista vieroitusoireyhtymän opioideista riippuvaisille potilaille. Oireet voivat kehittyä 5 minuutissa ja kestää jopa 48 tuntia. Hoito on oireiden mukaista ja siihen voi kuulua opioidien anto.

Jos potilaalle, joka on saanut Naltrexon Vitaflo -valmistetta, on hätätapauksessa annettava opioideja kivunlievitykseen, saman terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi voidaan tarvita tavanomaista suurempi opioidiannos. Siitä aiheutuva hengityslama voi olla syvempi ja pitkäkestoisempi ja voi esiintyä vaikutuksia, jotka eivät välity reseptorien kautta (esim. kasvojen turvotus, kutina, yleistynyt punoitus, hikoilu ja muita iho- ja limakalvo-oireita oletettavasti johtuen histamiinin vapautumisesta). Näissä tilanteissa koulutetun henkilökunnan pitää tarkkailla potilasta sairaalassa.

Jos potilas tarvitsee kipulääkettä Naltrexon Vitaflo -hoidon aikana, on käytettävä muita kuin huumaavia kipulääkkeitä.

Potilaita on varoitettava siitä että suurien opioidimäärien ottaminen salpauksen poistamiseksi voi johtaa akuuttiin opioidimyrkytykseen naltreksonin vaikutuksen loputtua. Tämä voi mahdollisesti olla henkeä uhkaava. Naltreksonihoidon aikana suurien opioidiannosten käyttö voi johtaa opioidimyrkytykseen, joka on hengenvaarallinen johtuen hengitystoiminnan ja verenkierron heikkenemisestä.

Potilaita täytyy varoittaa käyttämästä samanaikaisesti opioideja (esim. opioideja sisältäviä yskänlääkkeitä, flunssalääkkeitä tai ripulilääkkeitä) naltreksonihoidon aikana.

Naloksonitestin tekemistä suositellaan, jotta voidaan seuloa opioidikäyttöä; naloksoni aiheuttaa lyhyempikestoisia vieroitusoireita kuin Naltrexon Vitaflo.

Naloksonitestiä ei saa tehdä potilaille, joilla on kliinisesti merkittäviä vieroitusoireita eikä potilaille, joiden virtsatesti opioideille on positiivinen.

Suosittelua testi on seuraava:

Suonensisäisesti

- 0,2 mg naloksonia injektiona laskimoon
- jos 30 sekunnin kuluttua ei ilmene vieroitusoireita, voidaan antaa 0,6 mg:n lisäannos

naloksonia injektiona laskimoon
- potilasta on tarkkailtava vieroitusoireiden varalta 30 minuutin ajan.
Jos vieroitusoireita ilmenee, naltreksonihoitoa ei saa aloittaa. Jos testituloksella on negatiivinen, hoito voidaan aloittaa. Jos kuitenkin on epäily, että potilas olisi käyttänyt opioideja, testi voidaan vielä uusilla antamalla 1,6 mg:n annos testiyhdistettä. Jos tämän jälkeen mitään oireita ei ilmene, potilaille voidaan antaa 25 mg naltreksonihydrokloridia.

Naltreksonihoito voidaan aloittaa vain, kun opioidien käyttö on lopetettu riittävän aikaisin (noin 5–7 päivää heroinin käytöstä ja vähintään 10 päivää metadonin käytöstä).

Päihteiden väärinkäyttäjien itsemurhariskin tiedetään lisääntyvän riippumatta siitä, onko potilaalla samanaikaisesti masennusta vai ei. Naltrexon VitaFlo -hoito ei poista tätä riskiä.

Laktoosi: Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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-naltreksoni metaboloidu ihmisen sytokromi P450-entsyymien välityksellä. Siten on epätodennäköistä, että sytokromi P450-entsyymien inhibiittorit vaikuttaisivat naltreksonin farmakokinetiikkaan.

Yhteiskäyttö on vasta-aiheista: opioidijohdannaiset (analogit, yskänlääkkeet, korvaushoidot). Naltreksonin ja muiden opioideja sisältävien lääkkeiden yhteiskäyttö on vasta-aiheista.
Metadoni korvaushoidona: On olemassa riski vieroitusoireyhtymän puhkeamisesta.

Yhteiskäyttöä ei suositella: keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkkeet (alfametyyliidopa).

Yhteisvaikutukset on otettava huomioon: barbituraatit, bentsodiatsepiinit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit (eli meprobamaatti), unilääkkeet, sedatiiviset masennuslääkkeet (amitriptyliini, doksepiini, mianseriini, trimipramiini), sedatiiviset H1-antihistamiinit, neuroleptit (droperidoli).

Tähän mennessä ei ole todettu yhteisvaikutuksia kokaiinin ja naltreksonihydrokloridin välillä.

Turvallisuus- ja siedettävyydetutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti naltreksonia ja akamprosaattia, naltreksoni lisäsi merkittävästi alkoholiriippuvaisilla potilailla akamprosaattipitoisuutta plasmassa.

Yhteisvaikutuksia muiden psykiatrisien lääkkeiden (kuten disulfiraami, amitriptyliini, doksepiini, litium, klotsapiini, bentsodiatsepiini) kanssa ei ole tutkittu.

Naltreksonin ja alkoholin välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta.

Naltreksonin ja tioridatsiinin yhteiskäytön on havaittu aiheuttavan horrostilan ja uneliaisuutta.

Yhteiskäyttö opioideja sisältävien lääkkeiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Naltreksonihydrokloridin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tiedot ovat riittämättömiä kliinisen merkityksen osoittamiseksi. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Naltreksonia saa 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 riskin saada akuutin vieroitusoireyhtymän, jolla voi olla vakavia seurauksia 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 kliinistä tietoa. Ei tiedetä, erittyykö naltreksoni tai 6-beeta-naltreksoli ihmisen rintamaitoon. Imetystä ei suositella naltreksonihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naltrexon Vitaflo voi heikentää psyykkistä ja/tai fyysistä kykyä suorittaa mahdollisesti tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä, kuten autolla ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt ennen naltreksonihoitoa ja sen aikana. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

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 ($< 1/10\ 000$)

Naltreksonin haittavaikutukset näyttävät olevan samanlaisia sekä alkoholi- että opioidiriippuvaisilla potilailla. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: lymfadenopatia

Harvinaiset: idiopaattinen trombosytopeeninen purppura

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: hermostuneisuus, ahdistuneisuus, unettomuus

Yleiset: ärtyneisyys, affektiiviset häiriöt

Melko harvinaiset: hallusinaatio, sekavuustila, masennus, paranoia, desorientaatio, painajaiset, agitaatio, libidon häiriöt, epätavalliset unet

Harvinaiset: itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset

Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky, levottomuus

Yleiset: huimaus

Melko harvinaiset: vapina, uneliaisuus

Silmät

Yleiset: lisääntynyt kyynelvuoto

Melko harvinaiset: näön samentuminen, silmä-ärsytys, valonarkuus, silmäturvotus, silmäkipu tai astenopia

Sydän

Yleiset: takykardia, sydämen tykytys, EKG-muutokset

Verisuonisto

Melko harvinaiset: verenpaineen vaihtelu, punastelu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: rintakipu

Melko harvinaiset: nenän tukkoisuus, nenävaivat, nuha, aivastelu, suun ja nielun kipu, lisääntynyt limaneritys, sivuonteloiden häiriö, hengenahdistus, dysfonia, yskä, haukottelu

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: vatsakipu, pahoinvointi ja/tai oksentelu

Yleiset: ripuli, ummetus

Melko harvinaiset: ilmavaivat, peräpukamat, haavaumat, suun kuivuminen

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksan toimintahäiriöt, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, hepatiitti (Hoidon aikana voi esiintyä maksan transaminaasipitoisuuden suurenemista. Naltrexon Vitaflon lopettamisen jälkeen transaminaasiarvot ovat pienentyneet lähtötasolle muutaman viikon kuluessa.)

Iho ja ihonalainen kudus

Yleiset: ihottuma

Melko harvinaiset: seborrea, kutina, akne, alopekia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset: nivel- ja lihassärky

Melko harvinaiset: nivuskipu

Hyvin harvinaiset: rabdomyolyysi

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleiset: viivästynyt ejakulaatio, erektiohäiriö

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: tiheävirtsaus, dysuria

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: epä mukava tunne korvassa, korvakipu, tinnitus, kierto huimaus

Infektiot

Melko harvinaiset: suun herpes, jalkasila

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: vähentynyt ruokahalu

Yleisoireet

Hyvin yleiset: astenia

Yleiset: jano, lisääntynyt energisyys, vilunväristykset, runsas hikoilu

Melko harvinaiset: lisääntynyt ruokahalu, painonlasku, painonnousu, kuume, kipu, perifeerinen kylmyys, kuuman tunne

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Naltrexon Vitaflo -tablettien yliannostuksesta on rajoitetusti kliinistä kokemusta. Toksisia oireita ei todettu vapaaehtoisilla, jotka saivat 800 mg:n vuorokausiannoksia 7 päivän ajan. Mahdollisessa yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti ja hoidettava oireiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkoholiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BB04

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

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

Naltreksonin vaikutusmekanismia alkoholismien hoidossa ei ole täysin selvitetty, mutta sillä oletetaan olevan tärkeä rooli endogeenisessä opioidisysteemissä. On esitetty hypoteesi, että alkoholin juominen lisääntyy, koska alkoholi stimuloi endogeenista opioidiaktiivisuutta.

Naltreksoni ei aiheuta vastenmielisyyttä alkoholia kohtaan, eikä se siten aiheuta disulfiraamin kaltaista reaktiota alkoholin nauttimisen jälkeen.

Naltreksonihoidon pääasiallinen vaikutus alkoholiriippuvaisilla potilailla on pienentynyt riski alkaa juoda hallitsemattomasti pienenkin alkoholimäärän nauttimisen jälkeen. Hoito antaa potilaalle ”toisen mahdollisuuden” välttää muutoin toisiaan vahvistavista juomien lankeamisesta ja täydellisestä kontrollin menetyksestä. Naltreksonilla näyttää olevan myös alkoholin himoa vähentävä vaikutus, koska sillä on hillitsevä vaikutus pienten alkoholimäärien käytön jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettuna naltreksoni imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja lähes täydellisesti. Maksassa se käy läpi ensikierron metabolian. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin yhden tunnin kuluessa.

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

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

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

5–10 kertaa suurempia naltreksonin pitoisuuksia plasmassa on raportoitu maksakirroosia sairastavilla potilailla.

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.

Naltreksonilla on todettu rotan ja kanin sikiön tappava vaikutus, 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

Selluloosajauhe

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste: Opadry 31 F 27245 vaaleanruskea

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 4000

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pakkauskoost: 7, 14, 28, 30 ja 56 tablettia läpipainopakkauksessa (PCV/PVDC/alumiini).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

19506

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.12.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.05.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naltrexon Vitaflo 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg naltrexonhydroklorid.

Innehåller laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Kapselformad, beige filmdragerad tablett med skåra på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som tilläggsbehandling i ett omfattande behandlingsprogram där även psykologisk terapi ingår för att stödja avhållsamhet vid alkoholberoende.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Naltrexon Vitaflo skall initieras och övervakas av läkare med erfarenhet inom området.

Naltrexon Vitaflo får inte administreras förrän ett provokationstest med naloxon har utförts med negativt resultat (se avsnitt 4.4).

Behandling med Naltrexon Vitaflo ska övervägas endast för patienter som har varit opioidfria i minst 7–10 dagar.

Dosering

Vuxna:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 50 mg naltrexonhydroklorid per dag (1 tablett).

Eftersom behandling med Naltrexon Vitaflo är en tilläggsbehandling och fullständigt återhämtande från alkoholberoende är individuell, kan ej någon rekommendation avseende behandlingstid fastställas. Initialt bör en behandlingsperiod på 3 månader övervägas. En förlängning av behandlingsperioden kan dock bli nödvändig.

Barn och ungdomar:

Naltrexon Vitaflo rekommenderas inte till patienter under 18 år. Säker användning hos barn är inte fastställd.

Äldre:

Dokumentation beträffande säkerhet och effekt hos äldre patienter saknas för denna indikation.

4.3 Kontraindikationer

Naltrexon Vitaflo är kontraindicerat:

- hos patienter med akut hepatit eller leversvikt.
- hos patienter som för närvarande är opioidberoende eftersom ett akut abstinenssyndrom kan uppkomma.
- hos alla patienter med positiv opioidscreening eller ett misslyckat provokationstest med naloxon (se avsnitt 4.4).
- för användning tillsammans med opioidinnehållande läkemedel.
- i kombination med metadon (se avsnitt 4.5).
- hos patienter med överkänslighet mot naltrexonhydroklorid eller mot något hjälpämne.
- hos patienter med svår njursvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

I enlighet med nationella riktlinjer skall läkare med erfarenhet av behandling av alkoholberoende patienter initiera och övervaka behandlingen.

Naltrexon Vitaflo metaboliseras i stor utsträckning i levern och utsöndras huvudsakligen i urinen. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av läkemedlet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Leverfunktionen bör kontrolleras både före och under behandlingen.

Onormala leverfunktionsvärden har rapporterats hos överviktiga och äldre patienter som behandlas med naltrexon och inte har en historia av missbruk. Leverfunktionen bör kontrolleras både före och under behandlingen.

Det är inte ovanligt att opioidmissbrukande individer har försämrad leverfunktion. Dessutom är det inte ovanligt att alkoholberoende individer har förändrad leverfunktion. Förändrade leverfunktionsvärden har beskrivits hos överviktiga äldre patienter som behandlas med naltrexon mot alkoholism i högre doser än vad som rekommenderas (upp till 300 mg/dag). Leverfunktionen bör kontrolleras både före och periodiskt under behandlingen.

Ett abstinenssyndrom kan utlösas av Naltrexon Vitaflo hos opioidberoende patienter. Tecken och symtom kan utvecklas inom 5 minuter och vara upp till 48 timmar. Behandlingen bör vara symtomatisk och inkluderar eventuellt opioidadministrering.

Om en patient som får Naltrexon Vitaflo behöver behandlas akut med opioidanalgetika kan en högre dos opioidanalgetika än vanligt krävas för att uppnå samma terapeutiska effekt. I dessa fall kan andningsdepressionen bli kraftigare och förlängd och icke-receptormedierade effekter kan även uppträda (t.ex. svullnad av ansiktet, klåda, generaliserad hudrodnad, svettning och andra hud- och slemhinnesymtom som förmodligen orsakas av frisättning av histamin). I dessa situationer måste patienten övervakas av utbildad personal på sjukhus. Vid behandling med Naltrexon Vitaflo skall smärta behandlas endast med smärtstillande läkemedel utan opioida egenskaper.

Patienter skall upplysas om faran som uppstår vid försök att upphäva blockaden genom att tillföra höga doser av opioider, vilket efter naltrexoneffektens avklingande kan resultera i en akut opioidintoxikation som kan vara livshotande. Intag av stora opioiddoser under behandling med naltrexon kan leda till opioidförgiftning som kan vara livshotande på grund av försämrad andning och cirkulation.

Patienter ska varnas för samtidig användning av opioider (t.ex. opioider i hostmediciner, opioider för symtomatisk behandling av förkyning eller diarré osv.) under behandling med naltrexon.

Provokationstest med naloxon rekommenderas för screening av opioider. Abstinenssymptom framkallade av naloxon är kortvarigare än symtom framkallade av Naltrexon Vitaflo.

Provokationstest med naloxon får inte utföras på patienter med kliniskt signifikanta abstinenssymtom eller patienter med positivt test för opioider i urin.

Följande tillvägagångssätt rekommenderas för provokation:

Intravenös provokation

- 0,2 mg naloxon injiceras intravenöst
- Om inga biverkningar inträffar inom 30 sekunder injiceras ytterligare 0,6 mg naloxon intravenöst
- Patienten observeras under ytterligare 30 minuter för tecken på eventuella abstinenssymtom.

Om utsättningssymptom uppkommer skall behandlingen med naltrexon inte påbörjas. Behandlingen kan påbörjas om testresultatet är negativt. Vid tveksamhet om patienten är opioidfri, kan provokationstestet upprepas med en dosering på 1,6 mg. Vid utebliven reaktion kan 25 mg naltrexonhydroklorid administreras.

Behandling med naltrexon ska påbörjas först när opioider inte har använts under en tillräcklig lång period (ca 5 till 7 dagar för heroin och minst 10 dagar för metadon).

Det är känt att risken för självmord ökar hos substansmissbrukare med eller utan samtidig depression. Behandling med Naltrexon Vitaflo eliminerar inte denna risk.

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För närvarande är den kliniska och experimentella informationen om hur naltrexon påverkar farmakokinetiken av andra läkemedel begränsad. Samtidig behandling med naltrexon och andra läkemedel skall ske med försiktighet och följas noggrant.

Inga interaktionsstudier har utförts.

Studier, *in vitro*, har visat att varken naltrexon eller dess aktiva metabolit 6-beta-naltrexol metaboliseras av humana cytokrom P-450 enzymer. Det är därför inte sannolikt att farmakokinetiken hos naltrexon påverkas av hämmare av cytokrom P450-enzym.

Kombination kontraindicerad: opioidderivat (analgetika, hostdämpande, substitutionsbehandling).

Kombination av naltrexon med ett opioidinnehållande läkemedel är kontraindicerad.

Substitutionsbehandling med metadon: Det finns en risk för uppkomst av abstinens.

Kombination rekommenderas inte: centrala blodtryckssänkande medel (alfa-metyldopa).

Kombination som ska beaktas: barbiturater, bensodiazepiner, anxiolytika andra än bensodiazepiner (dvs. meprobamat), hypnotika, sedativa antidepressiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, trimipramin), lugnande antihistaminer H1, neuroleptika, (droperidol).

Hittills har inga interaktioner mellan kokain och naltrexonhydroklorid beskrivits.

Data från en säkerhets- och tolerabilitetsstudie där naltrexon och akamprosat gavs samtidigt till alkoholberoende patienter, visade på signifikant ökade nivåer av akamprosat i plasma.

Interaktioner med andra psykofarmakologiska preparat (t.ex. disulfiram, amitriptylin, doxepin, litium, klozapin, bensodiazepiner) har inte undersökts.

Det finns inga kända interaktioner mellan naltrexon och alkohol.

Fall av letargi och somnolens har rapporterats efter samtidig administrering av naltrexon och tioridazin.

Samtidig användning av naltrexon och opioidinnehållande läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns inga kliniska data från behandling med naltrexonhydroklorid under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Data är otillräckliga för att fastställa klinisk relevans. Den potentiella risken för människa är okänd. Naltrexon bör endast ges under graviditet om den behandlande läkaren bedömt att de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna.

Användning av naltrexon hos gravida alkoholiserade patienter som får långvarig behandling med opiat eller substitutionsbehandling med opiat, eller hos gravida patienter som är opioidberoende, skapar en risk för akut abstinenssyndrom som kan få allvarliga konsekvenser för mamman och fostret (se avsnitt 4.4). Administreringen av naltrexon måste avbrytas om opiatanalgetika ordineras (se avsnitt 4.5).

Amning:

Det finns inga kliniska data från behandling med naltrexonhydroklorid under amning. Det är okänt om naltrexon eller 6-beta-naltrexol utsöndras i bröstmjölk hos människa. Amning rekommenderas inte under behandling med naltrexon.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naltrexon Vitaflo kan försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att utföra potentiellt farliga uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats före eller under behandling med naltrexon. Frekvensen definieras enligt följande konvention:

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 ($< 1/10\ 000$)

De observerade biverkningarna av naltrexon förefaller vara likartade både hos alkoholister och opioidberoende patienter. Allvarliga biverkningar är ovanliga.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: lymfadenopati
Sällsynta: idiopatisk trombocytopen purpura

Psykiska störningar

Mycket vanliga: nervositet, ångest, sömnlöshet
Vanliga: irritabilitet, affektiva störningar
Mindre vanliga: hallucinationer, förvirringstillstånd, depression, paranoia, desorientering, mardrömmar, agitation, libidostörning, abnormala drömmar
Sällsynta: självmordstankar, självmordsförsök

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk, rastlöshet
Vanliga: yrsel
Mindre vanliga: tremor, somnolens

Ögon

Vanliga: ökad tårproduktion

Mindre vanliga: dimsyn, ögonirritation, ljuskänslighet, ögonsvullnad, ögonvärk eller astenopi

Hjärtat

Vanliga: takykardi, palpitationer, EKG-förändringar

Blodkärl

Mindre vanliga: blodtrycksfluktuationer, rodnad

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: smärtor i bröstorganen

Mindre vanliga: nästäppa, näsobehag, rinnande näsa, nysning, smärta i munnen och svalget, ökad salivsekretion, bihåleproblem, andfåddhet, dysfoni, hosta, gäspning

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: buksmärta, illamående och/eller kräkningar

Vanliga: diarré, förstoppning

Mindre vanliga: flatulens, hemorrojder, sår, muntorrhet

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: leverproblem, förhöjt blodbilirubinvärde, hepatit (Under pågående behandling kan en ökning av levertransaminaser inträffa. Efter utsättning av Naltrexon Vitaflo normaliseras transaminaserna inom några veckor.)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag

Mindre vanliga: seborré, klåda, akne, håravfall

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: led- och muskelsmärter

Mindre vanliga: lumsksmärta

Mycket sällsynta: rabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: fördröjd sädesuttömning, minskad potens

Njuror och urinvägar

Mindre vanliga: pollakisuri, dysuri

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: öronbehag, öronvärk, tinnitus, vertigo

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: munherpes, fotsvamp

Metabolism och nutrition

Vanliga: nedsatt aptit

Allmänna symtom

Mycket vanliga: kraftlöshet

Vanliga: törst, ökad energi, frossa, ökad svettning

Mindre vanliga: ökad aptit, viktninskning, viktökning, feber, värk, perifer kyla, 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den kliniska erfarenheten av patienter som intagit en överdos av Naltrexon Vitaflo är begränsad. Inga tecken på toxicitet kunde ses hos friska frivilliga som fick 800 mg/dag under sju dagar. I händelse av överdos bör patienten övervakas noga och symtomatisk behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid alkoholberoende, ATC kod: N07BB04

Naltrexon är en specifik opioidantagonist med endast minimal agonistisk aktivitet. Naltrexon verkar genom stereospecifik konkurrens om receptorer huvudsakligen lokaliserade i det centrala och perifera nervsystemet. Naltrexon binder kompetitivt till dessa receptorer och motverkar effekterna av exogent tillförda opioider.

Naltrexonbehandling leder inte till fysiskt eller mentalt beroende. Utvecklande av tolerans för den opioidantagoniserande effekten har inte setts.

Verkningsmekanismen för naltrexon vid alkoholism är inte fullständigt klarlagd men det antas att påverkan på det endogena opioidsystemet spelar en viktig roll. Alkoholkonsumtion antas förstärkas av en alkoholinducerad stimulering av det endogena opioidsystemet.

Naltrexon väcker inte motvilja mot alkohol och framkallar inte disulfiram liknande reaktioner efter alkoholintag.

Den mest märkbara effekten av naltrexonbehandling hos alkoholberoende patienter är att risken minskar för att en liten dos alkohol skall utlösa en period med okontrollerat drickande. Detta ger patienten en "andra chans" att undvika de annars ömsesidigt förstärkande mekanismerna i ett totalt återfall med fullständig kontrollförlust. Naltrexon verkar även ha effekt på primärt alkoholbegär ("craving"), eftersom det inte verkar förstärkande vid isolerad konsumtion av begränsade mängder alkohol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Naltrexon absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen efter oral administrering. Naltrexon undergår förstapassagemetabolism i levern och maximal plasmakoncentration erhålls inom cirka en timme.

Naltrexon hydroxyleras i levern huvudsakligen till den aktiva metaboliten 6-beta-naltrexol och i något mindre grad till 2-hydroxi-3-metoxi-6-beta-naltrexol.

Halveringstiden i plasma är ca 4 timmar för naltrexon, den genomsnittliga blodnivån är 8,55 ng/ml och plasmaproteinbindningen är 21 %. Halveringstiden i plasma är 13 timmar för 6-beta-naltrexol.

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

För patienter med cirros har fem till tio gånger högre plasmakoncentrationer av naltrexon rapporterats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Det finns emellertid bevis på levertoxicitet med ökande doser, eftersom reversibla ökningar av leverenzymvärden har setts hos människa med terapeutiska och högre doser (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Naltrexon (100 mg/kg, ungefär 140 gånger högre än terapeutisk dos hos människa) ledde till en signifikant ökning av pseudo-graviditeter hos råttor. En minskning av antal graviditeter hos parade honråttor sågs. Relevansen av dessa fynd för fertiliteten hos människa är okänd.

Naltrexon har visats ha embryocidal effekt hos råttor och kanin efter administrering av doser ungefär 140 gånger större än den terapeutiska dosen hos människa. Denna effekt sågs hos råttor som fått naltrexon 100 mg/kg före och under dräktighetstiden och hos kaniner som behandlats med naltrexon 60 mg/kg under organogenesen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Cellulosapulver
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdragering: Opadry 31 F 27245 beige

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30 och 56 tabletter i blisterförpackning (PVC/PVDC/aluminium).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
A-1190 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19506

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.12.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 19.05.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.03.2022