

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naloxon Hameln 0,4 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ampulle på 1 ml inneholder 0,4 mg naloksonhydroklorid (som naloksonhydrokloriddihydrat)

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 3,54 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (inj.-/inf.væske)

Klar og fargeløs oppløsning

pH: 3,1-4,5

Osmolalitet: 270-310 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fullstendig eller delvis reversering av CNS- og spesielt respirasjonsdepresjon, forårsaket av naturlige eller syntetiske opioider.

Diagnostisering av mistenkt akutt overdosering eller forgiftning med opioider.

Fullstendig eller delvis reversering av respirasjon- og annen CNSdepresjon hos nyfødte hvis mødre har fått opioider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Fullstendig eller delvis reversering av CNS- og spesielt respirasjonsdepresjon, forårsaket av naturlige eller syntetiske opioider

Voksne

Doseringen bestemmes individuelt for å oppnå optimal respiratorisk respons under vedlikehold av adekvat analgesi. En intravenøs injeksjon på 0,1-0,2 mg naloksonhydroklorid (ca.

1,5-3 mikrogram/kg) er vanligvis tilstrekkelig. Hvis nødvendig kan ytterligere intravenøse injeksjoner på 0,1 mg administreres med intervaller på 2 minutter inntil tilfredsstillende respirasjon og bevissthet er oppnådd. En ytterligere injeksjon kan igjen være nødvendig i løpet av 1-2 timer, avhengig av type virkestoff som skal motvirkes (korttidsvirkende eller depotvirkning), mengden som er administrert og administrasjonstid og -måte. Alternativt kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml administreres som intravenøs infusjon.

Infusjon: Virkningen av enkelte opioider varer lenger enn virkningen for naloksonhydroklorid gitt som intravenøs bolusinjeksjon. I tilfeller der det er kjent at CNSdepresjonen er forårsaket av slike forbindelser eller det er grunn til å mistenke dette, bør derfor naloksonhydroklorid administreres som kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bestemmes individuelt, avhengig av pasientens respons og reaksjon på såvel den intravenøse bolusinjeksjonen som den intravenøse infusjonen. Bruk av kontinuerlig intravenøs infusjon bør vurderes nøye og hvis nødvendig bør respirasjonen assisteres med mekanisk ventilasjon.

Barn

Til å begynne med gis naloksonhydroklorid 0,01-0,02 mg/kg intravenøst med intervaller på 2-3 minutter inntil tilstrekkelig respirasjon og bevissthet er oppnådd. Ytterligere doser kan være nødvendig med 1-2 timers intervaller, avhengig av pasientens respons, dosen og virkningstiden til det administrerte opioidet.

Diagnostisering av mistenkt akutt overdosering eller forgiftning med opioider.

Voksne

Initialdosen er vanligvis 0,4-2 mg naloksonhydroklorid gitt intravenøst. Dersom ønsket forbedring av respirasjonsdepresjonen ikke oppnås umiddelbart etter intravenøs administrering, kan injeksjonene gjentas med intervaller på 2-3 minutter. Naloxon Hameln 0,4 mg/ml kan også injiseres intramuskulært (initialdose vanligvis 0,4-2 mg) dersom intravenøs administrering ikke er mulig. Dersom 10 mg naloksonhydroklorid ikke gir en signifikant forbedring, tyder dette på at depresjonen helt eller delvis er forårsaket av andre patologiske forhold eller andre virkestoffer enn opioider.

Barn

Vanlig startdose er naloksonhydroklorid 0,01 mg/kg. Dersom tilfredsstillende klinisk respons ikke oppnås, kan dosen **økes** i neste injeksjon til 0,1 mg/kg. Avhengig av pasienten kan det være nødvendig med intravenøs infusjon. Dersom intravenøs administrering ikke er mulig kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml også injiseres intramuskulært (initialdose 0,01 mg/kg), fordelt på flere doser.

Reversering av respirasjons- og annen CNSdepresjon hos nyfødte hvis mødre har fått opioider.

Vanlig dose er naloksonhydroklorid 0,01 mg/kg intravenøst. Dersom pustefunksjonen ikke forbedres tilfredsstillende med denne dosen, kan injeksjonen gjentas med intervaller på 2-3 minutter. Dersom intravenøs administrering ikke er mulig kan Naloxon Hameln 0,4 mg/ml også injiseres intramuskulært (initialdose 0,01 mg/kg).

Eldre

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, som f.eks. ventrikulær takykardi og flimmer har oppstått hos postoperative pasienter etter administrering av naloksonhydroklorid, og Naloxon Hameln 0,4 mg/ml bør derfor brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med kardiovaskulær sykdom eller hos pasienter som bruker potensielt kardiotoxiske legemidler.

Administrasjonsmåte

Preparatet kan injiseres intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) eller gis som intravenøs infusjon. For informasjon om uforlikeligheter og instruksjoner for fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.2 og 6.6.

Intramuskulær administrering av Naloxon Hameln 0,4 mg/ml skal kun benyttes i tilfeller der intravenøs administrering ikke er mulig.

Det oppnås raskest effekt ved intravenøs administrering, og denne administreringsmåten er derfor anbefalt i akutte tilfeller.

Når Naloxon Hameln 0,4 mg/ml administreres intramuskulært er det viktig å huske at virkningen inntreffer senere enn ved intravenøs administrering. Intramuskulær administrering gir imidlertid lenger virkning enn intravenøs administrering. Varigheten av virkningen avhenger av dosen og administreringsmåten for naloksonhydroklorid og varierer mellom 45 minutter og 4 timer.

Det må også tas i betraktning at nødvendige intramuskulære doser generelt er høyere enn intravenøse doser, og at doseringen må tilpasses den enkelte pasient.

Det er mulig at virkningen av enkelte opioider (f.eks. dekstropoksyfen, dihydrokodein, metadon) varer lenger enn virkningen av naloksonhydroklorid, og pasientene må derfor være under konstant overvåking, og gjentatte doser må gis hvis nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Naloxon Hameln 0,4 mg/ml må gis med forsiktighet til pasienter som har fått høye doser opioider eller er fysisk avhengige av opioider. For rask reversering av opioideffekten kan forårsake et akutt abstinenssyndrom hos slike pasienter. Hypertensjon, hjertearytmier, lungeødem og hjertestans er beskrevet. Dette gjelder også nyfødte barn av slike pasienter.

Pasienter som responderer tilfredsstillende på naloksonhydroklorid må overvåkes nøye. Effekten av opioidene kan vare lenger enn effekten av naloksonhydroklorid, og det kan være nødvendig med nye injeksjoner.

Naloksonhydroklorid er ikke effektiv ved CNSdepresjon forårsaket av andre forbindelser enn opioider. Reversering av buprenorfinindusert respirasjonsdepresjon kan være ufullstendig. Dersom responsen er ufullstendig bør respirasjonen assisteres med mekanisk ventilasjon.

For høye doser av naloksonhydroklorid bør unngås etter bruk av opioider ved operasjoner da dette kan forårsake opphisselse, økt blodtrykk og klinisk relevant reversering av analgesi. For hurtig reversering av opioideffekter kan gi kvalme, oppkast, svette eller takykardi.

Det er rapportert at naloksonhydroklorid har induisert hypotensjon, hypertensjon, ventrikulær takykardi, flimmer og lungeødem. Disse bivirkningene er observert postoperativt og hyppigst hos pasienter som har kardiovaskulære sykdommer eller som har brukt legemidler med lignende kardiovaskulære bivirkninger. Selv om det ikke er vist direkte årsakssammenheng skal det utvises forsiktighet ved administrering av Naloxon Hameln 0,4 mg/ml til pasienter med hjertesykdom, eller til pasienter som bruker relativt kardiotoxiske legemidler som forårsaker ventrikulær takykardi, flimmer og hjertestans (f.eks. kokain, metamfetamin, tricykliske antidepressiva, kalsiumblokkere, betablokkere, digoksin).

Se pkt. 4.8.

Dette legemidlet inneholder 3,54 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,2% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av naloksonhydroklorid skyldes interaksjonen mellom opioider og opioidagonister. Dersom naloksonhydroklorid administreres til individer som er opioidavhengige, kan dette hos enkelte forårsake uttalte abstinenssymptomer. Hypertensjon, hjertearytmier, lungeødem og hjertestans er beskrevet.

Ved bruk av standarddose naloksonhydroklorid er det ingen interaksjoner med barbiturater eller beroligende midler.

Data vedrørende interaksjoner med alkohol er ikke entydige. Hos pasienter med multiintoksikasjon pga. opioider og sedativa eller alkohol, kan virkningen etter administrering av naloksonhydroklorid inntre senere, avhengig av årsaken til intoksikasjonen.

Ved administrering av naloksonhydroklorid til pasienter som har fått buprenorfin som smertestillende middel kan full analgesi eventuelt gjenopprettes. Denne effekten antas å være et resultat av den buformede dose-responskurven til buprenorfin, med redusert analgesi ved høye doser. Reversering av respirasjonsdepresjon forårsaket av buprenorfin er imidlertid begrenset.

Alvorlig hypertensjon er rapportert i forbindelse med bruk av naloksonhydroklorid ved tilfeller av koma som skyldes overdosering med klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data fra behandling av gravide kvinner med naloksonhydroklorid. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ikke kjent. Legemidlet bør ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Naloksonhydroklorid kan forårsake abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om naloksonhydroklorid går over i morsmelk eller om spedbarn som ammes påvirkes av naloksonhydroklorid. Amming bør derfor unngås i 24 timer etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ettersom effekten av opioider kan komme tilbake, bør pasienter som har fått naloksonhydroklorid for å reversere effekten av opioider advares mot å ferdes i trafikken, bruke maskiner eller å delta i andre aktiviteter der det er behov for fysisk eller mental ytelse, i minst 24 timer etter behandling.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvensangivelse er anvendt:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Allergiske reaksjoner (urtikaria, rhinitt, dyspne, Quinckes ødem), anafylaktisk sjokk

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet, hodepine

Mindre vanlige: Tremor, svetting

Sjeldne: Kramper, spenninger

Kramper har oppstått sjeldent etter administrering av naloksonhydroklorid, men årsakssammenhengen til legemidlet er ikke kjent. Doser høyere enn de som er anbefalt ved postoperativ bruk kan føre til spenningstilstander.

Hjertesykdommer

Vanlige: Takykardi

Mindre vanlige: Arytmi, bradykardi

Svært sjeldne: Flimmer, hjertestans

Karsykdommer

Vanlige: Hypotensjon, hypertensjon

Hypotensjon, hypertensjon og hjertearytmier (inkl. ventrikulær takykardi og flimmer) har også oppstått ved postoperativ bruk av naloksonhydroklorid. Kardiovaskulære bivirkninger har oppstått hyppigst hos postoperative pasienter med kardiovaskulære sykdommer eller hos pasienter som har fått andre legemidler som gir lignende kardiovaskulære bivirkninger.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Lungeødem

Lungeødem har også oppstått ved postoperativ bruk av naloksonhydroklorid.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme
Vanlige: Oppkast
Mindre vanlige: Diaré, munntørrhet

Kvalme og oppkast er rapportert hos postoperative pasienter som har fått høyere doser enn de som er anbefalt. Årsakssammenhengen er imidlertid ikke kjent, og symptomene kan være tegn på at den opioide effekten motvirkes for raskt.

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: Erythema multiforme

Ett tilfelle av erythema multiforme opphørte umiddelbart etter seponering av naloksonhydroklorid.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Postoperativ smerte
Mindre vanlige: Hyperventilering, irritasjon av åreveggen (etter intravenøs administrering), lokal irritasjon og inflammasjon (etter intramuskulær administrering)

Doser høyere enn de som er anbefalt ved postoperativ bruk kan føre til at smerten kommer tilbake. Rask reversering av opioideffekten kan indusere hyperventilering.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ut i fra indikasjonene og det brede terapeutiske vinduet forventes ikke overdosering. Enkeltdoser på 10 mg naloksonhydroklorid gitt intravenøst er tolerert uten bivirkninger eller endrede laboratorieverdier. Dosser høyere enn det som er anbefalt ved postoperativ bruk kan føre til at smerte og spenning kommer tilbake.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03A B15

Naloksonhydroklorid er et semisyntetisk morfindderivat (N-allyl-noroksymorfon), og en spesifikk opioidantagonist som virker kompetitivt på opioidreseptorer. Det har svært høy affinitet til opioidreseptorene og fortrenger derfor både opioidagonister og partielle antagonister, som f.eks. pentazocin, men også nalorfin. Naloksonhydroklorid motvirker ikke CNSdepresjon forårsaket av hypnotika eller andre ikke-opioider og har ikke de "agonistiske" eller morfinlignende egenskapene til andre opioidantagonister. Selv høye doser av legemidler (10 ganger vanlig terapeutisk dose) gir ubetydelig analgesi, kun lett døsighet, og ingen respirasjonsdepresjon, psykomimetiske effekter, sirkulatoriske endringer eller miose. I fravær av opioider eller agonistiske effekter av andre opioidantagonister, har det praktisk talt ingen farmakologisk aktivitet. Ettersom naloksonhydroklorid, ulikt nalorfin, ikke forsterker respirasjonsdepresjonen forårsaket av andre forbindelser, kan det derfor brukes til differensialdiagnostisering.

Naloksonhydroklorid er ikke vist å føre til toleranse eller forårsake fysisk eller mental avhengighet. Ved tilfeller av opioidavhengighet vil administrering av naloksonhydroklorid forsterke symptomene på fysisk avhengighet. De farmakologiske effektene av naloksonhydroklorid vil vanligvis sees i løpet av 2 minutter etter intravenøs administrering. Varigheten av den antagonistiske effekten avhenger av

dosen, men ligger generelt innenfor 1-4 timer. Behovet for gjentatte doser avhenger av mengde, type og administreringsmåte for opioidet som skal motvirkes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Naloksonhydroklorid absorberes raskt fra gastrointestinaltraktus, men gjennomgår i stor grad førstepassasjemetabolisme og inaktiveres raskt etter peroral administrering. Selv om legemidlet har effekt etter oral administrering, trengs det mye større doser for å oppnå fullstendig opioidantagonisme enn de som er nødvendig ved parenteral administrering. Naloksonhydroklorid administreres derfor parenteralt.

Distribusjon

Etter parenteral administrering distribueres naloksonhydroklorid raskt i vev og kroppsvæsker, spesielt til hjernen, da legemidlet er sterkt lipofilt. Hos voksne mennesker er distribusjonsvolumet ved steady-state ca. 2 liter/kg. Proteinbindingsgraden er i området 32-45 %.

Naloksonhydroklorid passerer lett placenta, men det er imidlertid ikke kjent om naloksonhydroklorid går over i morsmelk.

Biotransformasjon

Naloksonhydroklorid metaboliseres hurtig i lever, hovedsakelig ved konjugering med glukuronsyre, og skilles deretter ut i urin.

Eliminasjon

Etter parenteral administrering har naloksonhydroklorid en kort plasmahalveringstid på ca. 1-1,5 timer. Plasmahalveringstiden hos nyfødte er ca. 3 timer. Total clearance er 22 ml/minutt/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved akutt og gjentatt dosering.

Naloksonhydroklorid viste svakt positivt resultat i Ames mutagenisitetstest og i *in vitro* kromosomaberrasjonstest på humane lymfocytter. Det viste negativt resultat i *in vitro* mutagenisitetstesten HGPRT på V79-celler fra kinesiske hamstre og i *in vivo*-studier av kromosomaberrasjon i beinmarg hos rotter.

Karsinogenisitetstudier for naloksonhydroklorid er hittil ikke utført.

Doseavhengige endringer i utviklingshastighet av postnatal adferd med nevrologisk bakgrunn og unormale funn i hjernen er rapportert hos rotter etter eksponering *in utero*. I tillegg er det sett økt neonatal dødelighet og redusert kroppsvekt etter eksponering sent i drektigheten hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumklorid

Saltsyre, fortynnet (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Infusjonsoppløsninger av naloksonhydroklorid bør ikke blandes med preparater som inneholder bisulfitt, metabisulfitt, langkjedede anioner eller anioner med høy molekylvekt, eller med basiske oppløsninger. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter anbrudd:

Preparatet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

Holdbarhet etter fortynning:

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer under 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal fortynningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstidene og forholdene preparatet oppbevares under før bruk. Denne oppbevaringstiden skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C -8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Fortynnede oppløsninger oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar, fargeløs glassampulle (type I).
Pakninger med 5 x 1 ml eller 10 x 1 ml ampuller.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved intravenøs infusjon skal Naloxon Hameln 0,4 mg/ml fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. 5 ampuller med Naloxon Hameln 0,4 mg/ml (2 mg) per 500 ml gir en konsentrasjon på 4 mikrogram/ml.
Dette legemidlet er kun til engangsbruk.
Undersøk legemidlet visuelt før bruk (også etter fortynning). Bruk bare klare og fargeløse oppløsninger som ikke inneholder partikler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Germany

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4658

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

07.11.2007 / 24.04.2012

10. OPPDATERINGSDATO

29.05.2020