

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naltrexone POA Pharma 50 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50,00 mg naltreksonhydroklorid (tilsvarende 45,18 mg naltrekson).

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 193 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gule, 6 x 13 mm ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med en delestrek på en side og slett på den andre siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Støttebehandling ved abstinens i behandling av alkoholavhengighet

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk hos voksne

Naltreksonbehandling skal startes og følges opp av spesielt kvalifiserte leger.

Anbefalt dose for alkoholavhengighet som støttebehandling ved abstinens er 50 mg per dag (1 tablett).

Da naltreksonhydroklorid er en tilleggsbehandling og full bedring fra alkoholavhengighet varierer fra pasient til pasient, finnes ingen standard behandlingsvarighet. En startperiode på tre måneder bør vurderes, men forlenget behandling kan bli nødvendig.

Bruk hos barn og ungdom (< 18 år)

Naltrekson skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 på grunn av manglende data på sikkerhet og effekt.

Bruk hos eldre

Der er utilstrekkelig data på sikkerhet og effekt på naltrekson på denne indikasjonen for eldre pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naltreksonhydroklorid eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon

- Akutt hepatitt
- Opiatavhengige pasienter med pågående misbruk av opiater, da abstinens kan komme
- Positiv screening resultat for opiater eller positiv nalokson provokasjonstest
- Anvendelse sammen med et opioidholdig legemiddel
- I kombinasjon med metadon (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I henhold til nasjonale retningslinjer skal behandling være initiert og veiledet av en lege som har erfaring med behandling av alkoholavhengige pasienter.

Inntak av høye doser opiater samtidig med naltreksonbehandling kan føre til livstruende opiatforgiftning med respirasjons- og sirkulasjonssvikt.

Dersom naltrekson brukes av opiatavhengige pasienter vil abstinenssymptomer komme raskt: de første symptomene kan komme innen 5 minutter, de siste etter 48 timer. Behandlingen av abstinenssymptomer er symptomatisk.

Det er ikke uvanlig at alkoholavhengige pasienter viser tegn på nedsatt leverfunksjon. Unormale leverfunksjonsparametere er rapportert hos overvektige og eldre pasienter uten alkoholmisbruk i anamnesen, som får høyere doser naltrekson enn anbefalt (opp til 300 mg/dag). Leverfunksjonsmålinger bør gjøres før og under behandlingen.

Naltrekson metaboliseres i utstrakt grad i leveren og utskilles primært i urinen. Det skal derfor utvises forsiktighet ved administrasjon til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med leverenzymnivåer i serum som er over 3 ganger normalverdiene og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Behandling med naltrekson må først initieres når opioidet har vært seponert i tilstrekkelig lang tid (ca. 5-7 dager for heroin og minst 10 dager for metadon).

Pasienter må bli advart mot bruk av opiater (f.eks. opiatholdig hostmedisin, opiatholdige legemidler til symptomatisk behandling av vanlig forkjølelse eller opiatholdige legemidler til behandling av diaré, etc.) når de skal behandles med naltrekson (se 4.3).

Hvis pasienten trenger behandling med opiatholdige legemidler, f.eks. smertebehandling med opiater eller anestesi i akutsituasjoner, kan det være behov for en høyere dose enn normalt. I slike tilfeller vil åndedrettsdepresjon og sirkulasjonsforstyrrelser bli mer uttalt og vare lengre. Symptomer knyttet til frigjøring av histamin (svette, kløe og andre hud- og slimhinnemanifestasjoner) kan lettere oppstå. Pasienten krever særlig overvåkning og behandling i disse situasjonene.

Under behandling med naltrekson skal smerter behandles med smertestillende legemidler uten opiater.

Pasientene skal advares om at store doser opiater for å komme over blokkaden kan føre til akutt opiatoverdose etter seponering av naltrekson. Dette kan få mulig dødelig utfall.

Pasienter kan være mer sensitive overfor legemidler som inneholder opiater etter behandling med naltrekson.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes foreløpig lite klinisk erfaring og eksperimentelle data om effekten av naltrekson på andre substansers farmakokinetikk. Samtidig behandling med naltrekson og andre legemidler skal utføres med forsiktighet, og bør følges nøye. Ingen studier for interaksjoner har blitt utført.

In vitro studier har vist at verken naltrekson eller dets hovedmetabolitt 6-beta-naltrexol er metabolisert via human cytochrom P450 enzymer. Derfor er det lite sannsynlig at farmakokinetikken til naltrekson påvirkes av cytokrom P450 enzyminnhemmende medikamenter.

Kombinasjoner som frarådes: opioidderivater (analgetika, antitussiva, substitusjonsbehandling), sentrale antihypertensiva, (alpha-methyl dopa).

Samtidig administrasjon av naltrekson og et opioidholdig legemiddel skal unngås.

Metadon ved substitusjonsbehandling. Det er risiko for seponeringssyndrom.

Kombinasjon som skal vurderes: barbiturater; benzodiazepiner, anxiolytika bortsett fra benzodiazepiner (dvs meprobamat), hypnotika, sedative antidepressiva (amitriptylin, doksepin, mianserin, trimipramin), sedative antihistaminer H1, neuroleptika (droperidol).

Det er rapportert letargi og døsighet etter samtidig bruk av naltrekson og tioridazin.

Data fra en studie på sikkerhet og tolerabilitet ved samtidig administrasjon av naltrekson og akamprosot i ikke-behandlingssøkende, alkoholavhengige individer viste at naltreksonadministrasjon signifikant økte plasmanivået av akamprosot. Studier for interaksjoner med andre antipsykotiske stoffer (f.eks disulfiram, litium, klopazepam) er ikke blitt utført.

Inntil nå er det ikke beskrevet noen interaksjoner mellom kokain og naltreksonhydroklorid.

Det er ingen kjente interaksjoner mellom naltrekson og alkohol.

For interaksjoner med opiatholdige legemidler, se pkt. 4.3 og 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen kliniske data om bruk av naltreksonhydroklorid under svangerskapet. Data fra dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Disse dataene er ikke tilstrekkelig for å vise klinisk relevans. Den potensielle risiko for mennesker er ikke kjent. Naltrekson skal bare gis til gravide kvinner der behandlende lege har vurdert at de potensielle fordelene oppveier mulig risiko.

Anvendelse av naltrekson til gravide, alkoholiske pasienter, som er i langtidsbehandling med opioider eller substitusjonsbehandling med opioider, eller til gravide, opioidavhengige kvinner, har en risiko for akutt seponeringssyndrom, som kan ha alvorlige konsekvenser for mor og foster (se pkt. 4.4). Administrasjon av naltrekson skal seponeres hvis det forskrives opioidanalgetika (se pkt. 4.5).

Amming

Det er ingen kliniske data på naltreksonhydroklorid brukt under amming. Det er ukjent om naltrekson eller 6-beta-naltrexol utskilles i morsmelk. Under behandling anbefales ikke amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Naltrekson kan nedsette mentale og/eller fysiske evner som kreves for å utføre potensielt farlige oppgaver, som å kjøre bil eller maskiner .

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger rangeres etter system organclassesystem og deres frekvens:

MedDRA organklassesy	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til	Mindre vanlig	Sjeldne (≥ 1/10,000 til	Svært sjeldne (< 1/10,000),
-------------------------	---------------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	--------------------------------

stem		<1/10)	(≥1/1000 til <1/100)	<1/1,000)	ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Oral herpes Tinea pedis		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymphadenopati	Idiopatisk trombocytopenisk purpura	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt			
Psykiatriske lidelser	Nervøsitet Angst Søvnløshet	Økt energi Motløshet Irritabilitet Humørsvingninger Affektiv lidelse	Hallusinasjoner Konfusjon Depresjon Paranoia Desorientering Mareritt Agitasjon Libidoforstyrrelser Unormale drømmer	Selv mordstan- ker Selvmordsfor- søk	Eufori
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Rastløshet	Svimmelhet Vertigo	Tremor Somnolens	Taleforstyrrelser	
Øyesykdommer		Økt tåresekresjon	Tåkesyn Øyeirritasjon Fotofobi Hovne øyne, Øyesmerter, Astenopi		
Sykdommer i øre og labyrint			Øreubehag Øreverk Tinnitus Vertigo		
Hjertesykdommer		Takykardi Hjertebank EKG-forandringer			
Karsykdommer			Blodtrykksfluktasjoner Rødme		
Sykdommer i respirasjonssystemet, thorax og mediastinum		Brystsmerter	Tilstoppet nese Neseubehag Rinoré Nysing Orofaryngeal- smerte Økt spyttsekresjon		

			Sinusfortyrrelser Dyspne Dysfoni Hoste Gjesping		
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter Magekramper Kvalme Brekninger	Diaré Forstoppelse	Flatulens Hemoroider Ulcus Munntørhet		
Sykdommer i lever og galleveier			Leversykdommer Forhøyet bilirubin Hepatitt (under behandling kan det forekomme økte levertransaminaser. Etter seponering av Naltrexone POA Pharma faller transaminasene til baseline i løpet av noen uker)		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Seborré Kløe Kviser Håravfall		Eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ledd- og muskelsmerte		Lyskesmerter		Rhabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon	Pollakiuri Dysuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Forsinket ejakulasjon Nedsatt potens			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svakhet	Tørste Økt energi Frysninger Hyperhidrose	Økt appetitt Vektap Vektøkning Pyreksi Smerte Perifer kuldefølelse Varmefølelse		

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

Symptomer

Det er begrenset klinisk erfaring med overdose av naltrekson på pasienter. Det var ingen bevis for forgiftning blant frivillige som fikk 800 mg per dag i 7 dager.

Behandling

I tilfelle av overdose bør pasienter overvåkes nøye og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved alkoholavhengighet, ATC-kode: N07B B04.

Naltrekson er en spesifikk opiatantagonist med minimal agonistisk aktivitet. Den virker ved stereospesifikk konkurranse med reseptorene som hovedsakelig er lokalisert i det sentrale og perifere nervesystemet. Naltrekson bindes kompetitivt til disse reseptorene og blokkerer tilgangen for eksogent tilførte opiater.

Naltreksonbehandling fører ikke til fysisk eller psykisk avhengighet. Ingen toleranse er sett for den opiatantagoniserende effekten.

Naltrekson reduserer risikoen for tilbakefall og støtter abstinens fra opiater.

Naltrekson er en ikke-aversiv behandling og vil ikke forårsake reaksjoner etter opiatinntak. Derfor forårsaker det heller ingen disulfiram-type reaksjoner.

Virkemekanismen til naltrekson ved alkoholisme er ikke helt klarlagt. Et samspill med det endogene opiodsystemet antas å spille en viktig rolle. Det har vært hypoteser om at alkoholforbruket hos mennesker forsterker en alkoholindusert stimulering av det endogene opiodsystemet.

Naltrekson er ikke en aversiv behandling og vil ikke forårsake en disulfiramliknende negativ reaksjon dersom alkohol inntas.

De viktigste effektene av naltreksonbehandlingen av alkoholavhengige pasienter synes å være en reduksjon av risikoen for et totalt tilbakefall etter å ha konsumert en begrenset mengde alkohol. Dette gir pasienten en "ny mulighet" til å unnsnippe en ellers selvforsterkende mekanisme med totalt tilbakefall og fullstendig tap av kontroll. Naltrekson synes også å redusere alkoholsuget ("craving") da den er ikke-forsterkende under isolert inntak av begrenset alkoholmengde.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oralt inntak vil naltrekson bli raskt og nesten fullstendig absorbert fra tarmen.

Biotransformasjon

Naltrekson gjennomgår first-pass effekt i leveren og maks plasmakonsentrasjon nås innen ca 1 time. Naltrekson blir hovedsaklig hydroksylert til den viktigste aktive metabolitten 6-beta-naltrexol og, i mindre grad, til 2-hydroksy-3-methoksy-6-beta-naltrexol.

Halveringstiden for naltrekson er ca 4 timer, steady state plasma-nivå er 8,55 mg/ml og plasmaproteinbinding er 21 %. Halveringstid for 6-beta-naltreksol er 13 timer.

Eliminasjon

Legemidlet utskilles primært via nyrene. Om lag 60 % av peroral dose er utskilt innen 48 timer som glukuronidert 6-beta-naltreksol og naltrekson.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Men det finnes visse tegn på hepatotoksisitet med økende dose. Reversible økninger av leverenzymmer er funnet hos pasienter behandlet med terapeutiske eller høyere doser (se pkt. 4.4 og 4.8).

Naltrekson (100 mg/kg, ca 140 ganger human terapeutisk dose) medførte en signifikant økning av pseudo-graviditet hos rotter. En reduksjon av antall svangerskap på parrede hunnrotter er også sett. Relevansen av disse observasjonene for human fertilitet er ikke kjent.

Naltrekson har vist seg å ha en embryotoksisk effekt hos rotte og kanin når gitte doser er omtrent 140 ganger human terapeutisk dose. Denne effekten ble påvist hos rotter dosert med 100 mg/kg naltrekson før og under svangerskapet, samt hos kaniner behandlet med 60 mg/kg naltrekson i organdannelsesperioden.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E 433)
Gul jernoksid (E172)
Rød jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene pakkes i hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/Aclar – Alu blister og Alu-Alu blisterpakning som inneholder 7, 14, 28, 30, 50 og 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

POA Pharma Scandinavia AB
Hyllie Stationstorg 31, vån 5
215 32 Malmö
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8660

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

08.10.2012 / 01.11.2019

10. OPPDATERINGSDATO

28.02.2023