

**PRODUKTRESUMÉ**

for

Naloxon "B. Braun", injektionsvæske, opløsning**0. D.SP.NR.**

24900

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Naloxon "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ampul à 1 ml indeholder 0,4 mg naloxonhydrochlorid (som naloxonhydrochloriddihydrat)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 3,54 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning

pH: 3,1 – 4,5

Osmolalitet: 270 – 310 mOsm/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER**4.1 Terapeutiske indikationer**

- Fuldstændig eller delvis ophævelse af CNS-depression, specielt respirationsdepression, som er fremkaldt af naturlige eller syntetiske opioider.
- Diagnosticering af mistænkt, akut opioidoverdosis eller -forgiftning.
- Fuldstændig eller delvis ophævelse af respirationsdepression og anden CNS-depression hos nyfødte, hvis mødre har fået opioider.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

For oplysninger om uforlideligheder og instruktioner om fortynding af præparatet før administration, se pkt. 6.2 og 6.6.

Naloxon "B. Braun" bør kun anvendes intramuskulært, i de tilfælde, hvor intravenøs anvendelse ikke er mulig.

Den hurtigste virkning opnås ved intravenøs administration. Derfor anbefales denne indgivelsesmåde i akutte tilfælde.

Når Naloxon "B. Braun" administreres intramuskulært, er det nødvendigt at huske, at virkningen indtræder langsommere end efter intravenøs injektion. Virkningsvarigheden er derimod længere ved intramuskulær indgift end ved intravenøs indgift.

Virkningsvarigheden afhænger af naloxonhydrochloriddosis og indgivelsesmåden, og den varierer mellem 45 minutter og 4 timer.

Desuden skal det tages i betragtning, at intramuskulære doser generelt er højere end intravenøse doser, samt at doserne skal tilpasses til den enkelte patient.

Da det kan være, at visse opioider har en længere virkningstid (f.eks. dextropropoxyphen, dihydrocodein og methadon) end naloxonhydrochlorid, skal patienterne overvåges konstant, og gentagne doser skal administreres, hvis det er nødvendigt.

Fuldstændig eller delvis ophævelse af CNS-depression, specielt respirationsdepression, som er fremkaldt af naturlige eller syntetiske opioider.

Voksne

Dosis tilpasses individuelt for at opnå optimal virkning på respirationen, samtidigt med at der opretholdes tilstrækkelig analgesi. En i. v. injektion à 0,1 – 0,2 mg naloxonhydrochlorid (ca. 1,5-3 mikrog/kg) er sædvanligvis tilstrækkelig. Hvis det er nødvendigt, kan der gives yderligere i.v. injektioner à 0,1 mg med 2 minutters intervaller, indtil der er opnået tilfredsstillende respiration og bevidsthedsniveau. Det kan være nødvendigt at administrere endnu en supplerende injektion i løbet af 1 til 2 timer, afhængigt af typen af det aktive stof, hvis virkning skal ophæves (korttidsvirkning eller depotvirkning), administreret mængde, tid og indgivelsesmåde. Alternativt kan Naloxon "B. Braun" administreres som en i.v. infusion.

Infusion: Visse opioider har en længere virkningsvarighed end naloxonhydrochlorid, når det administreres som intravenøs bolusinjektion. Derfor bør naloxonhydrochlorid administreres som kontinuerlig infusion i situationer, hvor man har viden eller begrundet mistanke om, at CNS-depressionen skyldes disse stoffer.. Infusionshastigheden tilpasses individuelt og afhænger af patientens respons på den intravenøse bolusinjektion og reaktion på den intravenøse infusionen. Anvendelsen af kontinuerlig infusion skal overvejes nøje, og hvis det bliver nødvendigt skal respirationen understøttes med mekanisk ventilation.

Børn

Initialt gives 0,01-0,02 mg naloxonhydrochlorid/kg legemsvægt i. v. med 2-3 minutters intervaller, indtil der er opnået tilfredsstillende respiration og bevidsthedsniveau.

Afhængigt af patientens respons samt den administrerede opioiddosis og dets virkningsvarighed, kan det være nødvendigt at give supplerende doser med 1 til 2 timers mellemrum.

Diagnosticering og behandling af formodet akut opioidoverdosis eller -forgiftning.

Voksne

Den initiale dosis er normalt 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid i.v. Hvis der ikke opnås den ønskede forbedring af respirationsdepressionen umiddelbart efter i.v. administration, kan injektionerne gentages med 2-3 minutters intervaller.

Hvis intravenøs administration ikke er mulig, kan Naloxon "B. Braun" administreres intramuskulært (normal initialdosis: 0,4-2 mg). Hvis der ikke fremkaldes en mærkbar

forbedring med 10 mg naloxonhydrochlorid, tyder det på, at depressionen helt eller delvis har andre patologiske årsager eller skyldes andre aktive stofferend opioider.

Børn

Den sædvanlige begyndelsesdosis er 0,01 mg naloxonhydrochlorid i.v./kg legemsvægt. Hvis der ikke opnås det ønskede kliniske respons, kan dosis ved næste injektion øges til 0,1 mg/kg. Afhængigt af den enkelte patient, kan det også være nødvendigt at give en i. v. infusion. Hvis i.v. administration af Naloxon "B. Braun" ikke er muligt, kan det også gives i. m. (initialdosis: 0,01 mg/kg), fordelt på flere doser.

Ophævelse af respirationsdepression og anden CNS-depression hos nyfødte, hvis mødre har fået opioider.

Sædvanlig dosis er 0,01 mg naloxonhydrochlorid/kg legemsvægt i.v.. Hvis den respiratoriske funktion ikke forbedres i tilfredsstillende grad med denne dosis, kan injektionen gentages med 2 til 3 minutters mellemrum. Hvis i. v. administration af Naloxon "B. Braun" er umuligt, kan det også gives i. m. (initialdosis: 0,01 mg/kg).

Ældre

Hos ældre patienter med kardiovaskulære lidelser, eller som er i behandling med potentielt kardiotoxiske lægemidler skal Naloxon "B. Braun" anvendes med forsigtighed, fordi derer forekommet tilfælde med alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, f.eks. ventrikulær takykardi og ventrikelflimren hos postoperative patienter, efter administration af naloxonhydrochlorid.

4.3 Kontraindikationer

Naloxon "B. Braun" er kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed over for det naloxonhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Naloxon "B. Braun" skal administreres med forsigtighed til patienter, som har fået høje opioiddoser, eller som er fysisk afhængige af opioider. Hvis opioidvirkningen ophæves for hurtigt, kan der udløses akut abstinenssyndrom hos disse patienter. Der er beskrevet symptomer som hypertension, hjertearytmier, lungeødem og hjertestop. Dette gælder også for disse patienters nyfødte børn.

Patienter, som responderer tilfredsstillende på naloxonhydrochlorid, skal overvåges omhyggeligt. Opioiders virkning kan vare længere end virkningen af naloxonhydrochlorid, og det kan være nødvendigt at give yderligere injektioner.

Naloxonhydrochlorid har ingen virkning på CNS-depressioner, som skyldes andre stoffer end opioider. Det er muligt at ophævelsen af respirationsdepressionen, som er induceret af buprenorphin er ufuldstændig. Hvis der foreligger en ufuldstændig respons, bør respirationen understøttes med mekanisk ventilation.

Meget store doser af naloxonhydrochlorid bør undgås efter anvendelse af opioider under operation, fordi det kan medføre ophidselse, forhøjet blodtryk og ophæve analgesien i en grad, som har klinisk betydning. Hvis ophævelse af opioidvirkningen opnås for hurtigt, kan det medføre kvalme, opkastning, svedeture eller takykardi.

Det er rapporteret, at naloxonhydrochlorid kan fremkalde hypotension, hypertension, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og lungeødem. Disse bivirkninger er blevet observeret postoperativt, oftest hos patienter med kardiovaskulære lidelser, eller hos patienter, som har anvendt lægemidler med lignende kardiovaskulære bivirkninger. Selvom der ikke er påvist en direkte kausal sammenhæng, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af Naloxon "B. Braun" til patienter med hjertesygdom eller til patienter, som tager relativt kardiotoxiske lægemidler, som medfører ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og hjerTESTOP (f.eks. cocain, methamphetamin, cykliske antidepressiva, calcium-blokkerende lægemidler, beta-blokerende lægemidler og digoxin). Se punkt 4.8.

Dette lægemiddel indeholder 3,8 mmol (88,5 mg) natrium pr. maksimal dagsdosis på 10 mg naloxonhydrochlorid. Dette bør tages i betragtning hos patienter på saltfattig diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Naloxonhydrochlorids virkning beror på en interaktion med opioider og opioidantagonister. Når naloxonhydrochlorid administreres til personer, som er afhængige af opioider, kan der fremkaldes udtalte abstinenssymptomer hos en del patienter. Der er beskrevet symptomer som hypertension, hjerTEARYTMIER, lungeødem og hjerTESTOP.

Der er ingen interaktioner mellem barbiturater eller sedativa og en standarddosis af naloxonhydrochlorid.

Data vedrørende interaktioner med alkohol er ikke samstemmende. Hos patienter med blandingsintoksikation med opioider og sedativa eller alkohol kan virkningen af naloxonbehandling indtræde senere, afhængigt af hvilke stoffer, der er årsag til intoksikationen.

Når naloxonhydrochlorid administreres til patienter, som har fået det smertestillende buprenorphin, kan fuldstændig analgesi muligvis blive genoprettet. Man mener, at denne virkning skyldes buprenorphins bueformede dosis-responskurve med faldende analgetisk effekt ved høje doser. Ophævelse af respirationsdepression, fremkaldt af buprenorphin, er dog begrænset.

Der er oplysninger om alvorlig hypertension i forbindelse med administration af naloxonhydrochlorid ved tilfælde af koma, som skyldes en overdosis af clonidin.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data om eksponering for naloxonhydrochlorid under graviditet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Naloxon "B. Braun" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Naloxonhydrochlorid kan udløse abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.4).

Amning

Der foreligger ingen meddelelser om, hvorvidt naloxonhydrochlorid udskilles i modermælk. Det er heller ikke fastslået, om det ammede barn påvirkes af naloxonhydrochlorid. Amning bør derfor undgås i de første 24 timer efter behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Da opioidvirkningerne kan vende tilbage, bør patienter, som har fået naloxonhydrochlorid for at ophæve virkningerne af opioider, advares imod at færdes i trafikken, betjene maskiner eller beskæftige sig med andre aktiviteter, som kræver fysisk eller mental udfoldelse i mindst 24 timer efter behandling.

4.8 Bivirkninger

Der er anvendt følgende terminologi for hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Immunsystemet

Meget sjælden: Allergiske reaktioner (urtikaria, rhinitis, dyspnø, Quinckes ødem), anafylaktisk shock

Nervesystemet

Almindelig: Ørhed, hovedpine

Ikke almindelig: Tremor, svedeture

Sjælden: Kramper, spændinger

I sjældne tilfælde er der opstået kramper efter behandling med naloxonhydrochlorid, men det er dog ikke fastslået, om det har sammenhæng med lægemidlet. Hvis de anbefalede doser overskrides ved postoperativ anvendelse, kan det medføre spændingstilstande.

Hjerte

Almindelig: Takykardi

Ikke almindelig: Arytmi, bradykardi

Meget sjælden: Ventrikelflimren, hjertestop

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypotension, hypertension

Hypotension, hypertension og hjertearytmi (inkl. ventrikulær takykardi og ventrikelflimren) er også forekommet i forbindelse med postoperativ anvendelse af naloxonhydrochlorid. Kardiovaskulære bivirkninger er oftest forekommet hos postoperative patienter med eksisterende kardiovaskulær lidelse eller hos patienter i behandling med andre lægemidler, som fremkalder tilsvarende kardiovaskulære symptomer.

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Lungeødem

Der er forekommet lungeødem ved postoperativ anvendelse af naloxonhydrochlorid.

Mave-tarmkana-len

Meget almindelig:	Kvalme
Almindelig:	Opkastning
Ikke almindelig:	Diaré, mundtørhed

Der har været rapporter om kvalme og opkastning hos postoperative patienter, som fik højere doser end anbefalet. Det er dog ikke blevet fastslået, om der er en årsagssammenhæng, og symptomerne kan være tegn på en for hurtig ophævelse af opioidvirkningen.

Hud og subkutane væv

Meget sjælden:	Erythema multiforme
----------------	---------------------

I et tilfælde svandt erythema multiforme umiddelbart efter, at naloxonhydrochlorid blev seponeret.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig:	Postoperativ smerte
Ikke almindelig:	Hyperventilation, irritation af karvæggen (efter intravenøs administration). Lokal irritation og inflammation (efter intramuskulær administration)

Hvis de anbefalede doser overskrides i forbindelse med postoperativ anvendelse, kan det medføre, at smerten vender tilbage. En hurtig ophævelse af opioidvirkningen kan fremkalde hyperventilation.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Set udfra indikationen og det høje terapeutiske indeks kan der ikke forventes tilfælde af overdosering. Enkelt doser på 10 mg naloxonhydrochlorid i.v. har været tolereret uden nogen bivirkninger eller ændringer i laboratorieværdier. Hvis der anvendes højere postoperative doser end anbefalet, kan det medføre, at smerter og spændinger vender tilbage.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter
ATC-kode: V03AB15

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Naloxonhydrochlorid er et semisyntetisk morphinderivat (N-allyl-nor-oxymorphon). Det er en specifik opioidantagonist, som virker kompetitivt ved opioidreceptorerne. Det har en meget høj affinitet til opioidreceptorstederne, og displacerer derfor både opioidagonister og partielle antagonist, som f.eks. pentazocin, men også nalorphin. Naloxonhydrochlorid modvirker ikke CNS-depression fremkaldt af hypnotika eller andre ikke-opioider. Det har heller ikke de "agonist-" eller morphinlignende egenskaber, som er karakteristiske for andre opioidantagonister. Selv høje doser af lægemidlet (10 gange den normale terapeutiske dosis) fremkalder kun ubetydelig analgesi, let døsighed og ingen respirationsdepression, psykotomimetiske virkninger, kredsløbforstyrrelser eller miosis. Hvis der ikke er opioider eller agonistvirkninger af andre opioidantagonister til stede, viser naloxonhydrochlorid stort set ingen farmakologisk aktivitet. Da naloxonhydrochlorid, i modsætning til nalorphin, ikke forværrer respirationsdepression, fremkaldt af andre stoffer, kan det også anvendes til differentialdiagnostik.

Naloxonhydrochlorid fremkalder ikke tolerans, og det medfører heller ikke fysisk eller psykisk afhængighed.

Ved en opioidafhængighed vil administration af naloxonhydrochlorid forstærke symptomerne på den fysiske afhængighed. Når naloxonhydrochlorid administreres intravenøst, vil dens farmakologiske effekt normalt vise sig inden for 2 minutter.

Varigheden af den antagonistiske virkning afhænger af dosis, men den ligger sædvanligvis mellem 1 og 4 timer. Behovet for gentagne doser afhænger af mængden, arten og indgivelsesmåden af det opioid, hvis virkning skal ophæves.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes naloxonhydrochlorid hurtigt fra mave-tarm-kanalen, men det undergår betydelig første-passage-metabolisme og inaktiveres hurtigt. Selvom stoffet har en virkning efter oral administration, kræves der meget større doser for at opnå fuldstændig opioidantagonisme end dem, der er nødvendige ved parenteral anvendelse. Det er grunden til, at naloxonhydrochlorid anvendes parenteralt.

Fordeling

Efter parenteral administration fordeles naloxonhydrochlorid, hurtigt til kroppens væv og væskefaser, specielt til hjernen, da stoffet er stærkt lipofilt. Fordelingsvolumen hos voksne er ca. 2 l/kg ved steady-state. Proteinbindingsgraden varierer mellem 32 til 45 %.

Naloxonhydrochlorid passerer umiddelbart placenta. Der foreligger dog ingen meddelelser om, hvorvidt naloxonhydrochlorid udskilles i modermælk.

Biotransformation

Naloxonhydrochlorid metaboliseres hurtigt i leveren. Det foregår hovedsageligt ved konjugation med glucuronsyre, hvorefter det udskilles i urinen.

Elimination

Efter parenteral administration har naloxonhydrochlorid en kort plasmahalveringstid på ca. 1-1,5 timer. Hos nyfødte er plasmahalveringstiden ca. 3 timer. Total clearance er i på 22 ml/minut/kg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Naloxonhydrochlorid viste svagt positivt resultat i Ames mutagenicitetsstudier og *in vitro* kromosomaberrationstest på humane lymfocytter. Det viste negativt resultat i *in vitro* mutagentesten HGPRT på V79 celler fra kinesisk hamster og i *in vivo* kromosomanalyse af rotters knoglemarv.

Der er endnu ikke udført studier til at bestemme naloxonhydrochlorids karcinogenicitet.

I studier med rotter, som blev eksponeret in-utero, er der rapporteret om dosisafhængige ændringer i udviklingshastigheden af postnatal adfærd med neurologisk baggrund samt abnorme cerebrale fund. Endvidere er der meddelelser om øget neonatal mortalitet og reduceret fødselsvægt hos rotter efter eksponering sent i drægtigheden.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker
Natriumchlorid
Saltsyre, fortyndet (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Det frarådes at blande naloxonhydrochloridinfusioner med præparater, som indeholder bisulphit, metabisulphit, langkædede anioner, anioner med høj molekylvægt eller basiske opløsninger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Opbevaringstid efter anbrud

Lægemidlet bør anvendes umiddelbart efter anbrud.

Opbevaringstid efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er dokumenteret i 24 timer ved temperaturer under 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal fortyndinger bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer

ved 2 til 8°C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevar det fortyndede lægemiddel ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare, farveløse ampuller af Ph. Eur. Type I glas.
Pakninger med 5 eller 10 ampuller à 1 ml.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Til intravenøs infusion fortyndes Naloxon "B. Braun" med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller glucose 50 mg/ml (5%). 5 ampuller Naloxon "B. Braun" 0,4 mg/ml (2 mg) pr. 500 ml giver en koncentration på 4 mikrog/ml.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Udfør visuel kontrol af lægemidlet inden brug (også efter fortynding). Brug kun opløsninger, der er klare, farveløse og fri for synlige partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

40536

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

3. oktober 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

9. maj 2018