

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Revia 50 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg naltreksonijevega klorida, kar ustreza 45,22 mg naltreksona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat.  
Ena tableta vsebuje 193,81 mg laktoze v obliki 204 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta  
Bledo rumenkaste, filmsko obložene tablete v obliki kapsule z razdelilno zarezo.  
Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete na dva enaka dela.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Medikamentozna podpora pri dolgotrajnem zdravljenju odvisnosti od alkohola.  
Medikamentozna podpora pri dolgotrajnem zdravljenju odvisnosti od opioidov po akutni odtegnitvi opioidov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

**Način uporabe:** peroralno.

#### **Odmerjanje pri zdravljenju odvisnosti od alkohola**

Ena filmsko obložena tableta (50 mg) na dan.

#### **Odmerjanje pri zdravljenju odvisnosti od opioidov**

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Revia se moramo prepričati, da bolnik najmanj 7 do 10 dni ni jemal opioidov.

Odsotnost opioidov pri bolniku moramo najprej potrditi s presejalno preiskavo urina.  
Zdravljenje moramo začeti z nizkimi odmerki naltreksona.

Po negativnem izvidu presejalne praiskave urina, moramo izvesti še naloksonski provokacijski test. Zdravila Revia ne smemo začeti uporabljati, dokler ni opravljen naloksonski provokacijski test; rezultat tega testa mora biti negativen.

#### *Naloksonski provokacijski test*

- Intravensko: Intravensko injicirajte 0,2 mg naloksona. Če po 30 sekundah ni neželenih učinkov, intravensko injicirajte dodatni odmerek 0,6 mg naloksona. Bolnika 30 minut opazujte glede znakov odtegnitve.

- Subkutano: Subkutano injicirajte 0,8 mg naloksona. Bolnika 30 minut opazujte glede znakov in simptomov odtegnitve.

Potrditev testa: Če sumimo, da je bolnik pod vplivom opioidov, je treba zdravljenje z zdravilom Revia odložiti za 24 ur. V takšnem primeru je treba test ponoviti z 1,6 mg naloksona.

Običajen dnevni odmerek je 50 mg naltreksonijevega klorida. Ta odmerek, na primer, zadošča za 24-urno blokiranje učinkov 25 mg čistega heroina, danega intravensko. Prvi dan zdravljenja naj bolnik najprej prejme 25 mg naltreksonijevega klorida. Pri tem ga moramo 1 uro opazovati, če se bodo pojavili klinični znaki odtegnitve. Če se le-ti ne pojavijo, lahko damo še preostalih 25 mg dnevnega odmerka. Shemo odmerjanja zdravila lahko prilagajamo, na primer tako, da vzame bolnik v ponedeljek in sredo po 100 mg (2 filmsko obloženi tableti), v petek pa 150 mg (3 filmsko obložene tablete) naltreksonijevega klorida. Takšen način jemanja izboljša bolnikovo sodelovanje v zdravljenju. Pomotoma izpuščene odmerke naltreksona lahko bolnik kadarkoli nadomesti (po 1 tableto vsak preostali dan do dneva, ko mora vzeti naslednji redni odmerek).

Odmerek, večji kot 150 mg, uporabljen tudi samo en sam dan, lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov in zato ni priporočljiv.

#### Pediatrična uporaba

Varnost uporabe zdravila Revia pri otrocih ni dokazana. Zdravilo Revia ni primerno za uporabo pri otrocih mlajših od 18 let.

#### Uporaba pri starejših

Varnost uporabe zdravila Revia za zdravljenje odvisnosti od opiatov pri starejših ni dokazana.

#### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje traja različno dolgo, najkrajša priporočena doba je 3 mesece.

Na voljo so klinične izkušnje z zdravljenjem do enega leta (zdravljenje odvisnosti od alkohola) in dlje (zdravljenje odvisnosti od opioidov).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Revia je kontraindicirano pri:

- bolnikih z akutnim hepatitisom ali odpovedjo jeter;

- bolnikov, ki so trenutno odvisni od opioidov, ker se jim lahko pojavi akutni odtegnitveni sindrom;
- bolnikov, ki imajo pozitiven izvid presejalne preiskave za opioide v urinu in bolnikov s pozitivnim izvidom naloksonskega provokacijskega testa;
- uporabi v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo opioide;
- uporabi v kombinaciji z metadonom (glejte poglavje 4.5);
- bolnikov, ki prejemajo opioidne analgetike;
- hudi odpovedi ledvic.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

V skladu z nacionalnimi smernicami mora zdravljenje uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, odvisnih od opioidov oz. alkohola.

Zdravilo Revia se presnovi v jetrih in se izloči pretežno z urinom, zato ga je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic uporabljati previdno. Pred zdravljenjem in med njim je treba izvajati teste jetrne funkcije.

O nenormalnih testih jetrne funkcije so poročali pri debelih in starejših bolnikih, ki so jemali naltreksoni, a v preteklosti niso zlorabljali drog.

Osebe, ki zlorabljajo opioide, imajo neredko okvarjeno delovanje jeter. Osebe, ki zlorabljajo alkohol, imajo prav tako pogosto spremenjeno delovanje jeter. Spremenjeno delovanje jeter je bilo opisano pri starejših bolnikih s povečano telesno maso, ki so za zdravljenje odvisnosti od alkohola prejeli naltrekson v odmerkih, večjih od priporočenih (do 300 mg/dan). Preiskave jetrne funkcije so potrebne pred uvedbo zdravljenja in redno med celotnim obdobjem zdravljenja.

Zdravilo Revia lahko bolnikom odvisnim od opioidov sproži odtegnitveni sindrom; znaki in simptomi se lahko razvijejo v 5 minutah in trajajo do 48 ur. Zdravljenje mora biti simptomatsko in lahko vključuje uporabo opioida.

Za presejanje glede uporabe opioidov je priporočljivo izvesti naloksonski provokacijski test; odtegnitveni sindrom, ki ga sproži naloksonijev klorid, je kratkotrajnejši od tistega, ki ga sproži zdravilo Revia.

Naloksonskega provokacijskega testa ne smemo izvesti pri bolnikih, ki imajo klinično pomembne odtegnitvene simptome in bolnikih, ki imajo pozitiven izvid presejalne preiskave za opioide v urinu.

Zdravljenje z naltreksonom se lahko začne šele, ko bolniki zadosti dolgo ne uporabljajo opioidov (približno 5 do 7 dni pri uporabi heroina in najmanj 10 dni pri uporabi metadona).

Bolnike je treba opozoriti, da lahko poskus premagovanja blokade z uporabo velikih odmerkov opioidov po koncu delovanja naltreksona povzroči akutno zastrupitev z opiodi, ki je lahko smrtno nevarna. Uporaba velikih odmerkov opioidov med hkratnim zdravljenjem z naltreksonom lahko povzroči smrtno nevarno zastrupitev z opiodi s prizadetostjo dihanja in krvnega obtoka.

Bolnike je treba posvariti glede sočasne uporabe opioidov (npr. opioidov v zdravilih proti kašlju, opioidov za simptomatsko zdravljenje prehladov, opioidov v antidiaroičkih itn.) med zdravljenjem z naltreksonom.

V nujnih okoliščinah, v katerih je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Revia, treba uporabiti opioidne analgetike, je mogoče za enak terapevtski učinek uporabiti večji odmerek opioidnih analgetikov kot po navadi. Posledična depresija dihanja je lahko globlja in dolgotrajnejša; pojavijo se lahko tudi učinki, ki niso posledica delovanja preko receptorjev (npr. oteklost obraza, srbenje, generaliziran eritem, znojenje in drugi kožni in sluznični simptomi, ki verjetno nastanejo zaradi sproščanja histamina). V takšnih okoliščinah mora bolnika skrbno nadzorovati usposobljeno osebje v bolnišnični ustanovi.

Znano je, da je tveganje za samomor večje med osebami, ki zlorablajo snovi, ne glede na to, ali so depresivne ali ne. Zdravljenje z zdravilom Revia tega tveganja ne odpravi.

Bolnika je treba opozoriti, da mora vse zdravnike, pri katerih se zdravi, obvestiti o jemanju naltreksona in da predpisanih in izdanih tablet naltreksona nikakor ne sme dajati drugim.

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšano aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Revia ni primerno za uporabo pri otrocih mlajših od 18 let.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Trenutno je malo kliničnih izkušenj in eksperimentalnih podatkov o vplivu naltreksona na farmakokinetiko drugih snovi. Sočasno zdravljenje z naltreksonom in drugimi zdravili je treba izvajati previdno in ga skrbno spremljati. Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Študije *in vitro* so pokazale, da se niti naltrekson niti njegov glavni presnovek 6- $\beta$ -naltreksol ne presnavljata s humanimi encimi CYP450. Zato ni verjetno, da bi zdravila, ki zavirajo encime citokroma P450, vplivala na farmakokinetiko naltreksona.

*Sočasna uporaba ni priporočljiva:* derivati opioidov (analgetiki, antitusiki, opioidi v okviru nadomestnega zdravljenja), centralno delujoči antihipertenzivi (alfa-metildopa).

Izogibati se je treba sočasni uporabi naltreksona in zdravil, ki vsebujejo opioide.

*Sočasna uporaba metadona v okviru nadomestnega zdravljenja:* obstaja nevarnost pojava odtegnitvenega sindroma.

*Sočasna uporaba, pri kateri je treba paziti:* barbiturati, benzodiazepini, anksiolitiki razen benzodiazepinov (npr. meprobamat), hipnotiki, sedativi, antidepresivi

(amitriptilin, doksepin, mianserin, trimipramin), H1 antihistaminiki s sedativnim delovanjem, nevroleptiki (droperidol).

Doslej ni bilo opisanega medsebojnega delovanja med kokainom in naltreksonijevim kloridom.

Podatki študije varnosti in prenašanja sočasne uporabe naltreksona in akamprozata pri osebah, odvisnih od alkohola, ki niso iskale zdravljenja, so pokazali, da uporaba naltreksona bistveno poveča koncentracijo akamprozata v plazmi. Medsebojno delovanje z drugimi psihofarmaki (npr. z disulfiramom, amitriptilinom, doksepinom, litijem, klopazinom, benzodiazepini) ni raziskano.

Med naltreksonom in alkoholom ni znanih medsebojnih delovanj.

Po sočasni uporabi naltreksona in tioridazina so bili opisani primeri letargije in zaspanosti.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

*Nosečnost:* O uporabi naltreksonijevega klorida pri nosečnicah ni kliničnih podatkov. Podatki, pridobljeni v študijah na živalih so pokazali, da ima naltrekson toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ti podatki ne zadoščajo za oceno klinične pomembnosti. Možno tveganje za človeka ni znano. Naltrekson se sme pri nosečnicah uporabljati le, če možne koristi po presoji lečečega zdravnika odtehtajo možna tveganja.

Uporaba naltreksona pri nosečnicah odvisnih od alkohola, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z opiaty ali nadomestno zdravljenje z opiaty, oziroma pri nosečnicah, ki so odvisne od opioidov, povzroči tveganje za akutni odtegnitveni sindrom, ki ima lahko resne posledice za mater in plod (glejte poglavje 4.4). Če so predpisani opiatni analgetiki, je treba uporabo naltreksona prekiniti (glejte poglavje 4.5).

*Dojenje:* O uporabi naltreksonijevega klorida med obdobjem dojenja ni kliničnih podatkov. Ni znano ali se naltrekson ali njegov presnovek 6-β-naltreksol pri človeku izločata v materino mleko. Dojenje med zdravljenjem z naltreksonom ni priporočljivo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Revia lahko oslabi duševne in/ali telesne sposobnosti, potrebne za opravljanje potencialno nevarnih nalog, kot sta vožnja avtomobila ali upravljanje s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Neželeni učinki, zabeleženi med uporabo naltreksona pri bolnikih odvisnih od alkohola, so podobni neželenim učinkom, zabeleženim pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Resni neželeni učinki so neobičajni.

Pred in med zdravljenjem z naltreksonom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

*Občasni:* limfadenopatija

*Redki:* idiopatična trombocitopenična purpura

### **Psihiatrične motnje**

*Zelo pogosti:* živčnost, anksioznost, nespečnost

*Pogosti:* razdražljivost, afektivne motnje

*Občasni:* halucinacije, zmedenost, depresija, paranoja, dezorientiranost, nočne more, agitiranost, motnja libida, nenormalne sanje

*Redki:* samomorilno razmišljanje, poskus samomora

### **Bolezni živčevja**

*Zelo pogosti:* glavobol, nemir

*Pogosti:* omotica

*Občasni:* tremor, zaspanost

### **Očesne bolezni**

*Pogosti:* močnejše solzenje

*Občasni:* zamegljen vid, draženje oči, fotofobija, oteklost oči, bolečina v očesu ali astenopija

### **Srčne bolezni**

*Pogosti:* tahikardija, palpitacije, spremembe na elektrokardiogramu

### **Žilne bolezni**

*Občasni:* nihanje krvnega tlaka, zardevanje

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

*Pogosti:* bolečine v prsih

*Občasni:* zamašen nos, nelagodje v nosu, rinoreja, kihanje, orofaringealna bolečina, več sputuma, težave obnosnih votlin, dispneja, disfonija, kašelj, zehanje

### **Bolezni prebavil**

*Zelo pogosti:* slabost in/ali bruhanje, bolečine v trebuhu

*Pogosti:* driska, zaprtje

*Občasni:* flatulenca, hemoroidi, ulkus, suha usta

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

*Občasni:* motnje v delovanju jeter, zvišanje bilirubina v krvi, hepatitis (med zdravljenjem se lahko pojavi zvišanje jetrnih transaminaz. Po prenehanju uporabe zdravila Revia so se vrednosti jetrnih transaminaz v nekaj tednih znižale na izhodiščne vrednosti.)

### **Bolezni kože in podkožja**

*Pogosti:* izpuščaj

*Občasni:* seboreja, srbenje, akne, alopecija

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

*Zelo pogosti:* atralgija, mialgija

*Občasni:* bolečine v dimljah

*Zelo redki:* rabdomioliza

### **Motnje reprodukcije in dojk**

*Pogosti:* zapoznena ejakulacija, erektilna disfunkcija

### **Bolezni sečil**

*Občasni:* polakisurija, dizurija

### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

*Občasni:* nelagodje v ušesu, bolečine v ušesu, tinitus, vrtoglavica

### **Infekcijske in parazitske bolezni**

*Občasni:* herpes na ustih, *tinea pedis*

### **Presnovne in prehranske motnje**

*Pogosti:* zmanjšan apetit

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

*Zelo pogosti:* astenija

*Pogosti:* občutek žeje, občutek večje energije, mrazenje, čezmerno znojenje

*Občasni:* povečan apetit, izguba telesne mase, povečanje telesne mase, pireksija, bolečine, periferna hladnost, občutek vročine

### **Pomarketinške izkušnje**

Podatki iz pomarketinške uporabe kažejo, da se neželeni učinki običajno pojavijo ob pričetku zdravljenja in so prehodni.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Revia pri bolnikih je malo. Pri prostovoljcih, ki so sedem dni prejeli 800 mg/dan, niso ugotovili toksičnih učinkov. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnike kontrolirati in jih zdraviti simptomatsko v skrbno nadzorovanem okolju.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti, oznaka ATC: N07BB04.

Naltrekson je čisti antagonist opioidnih receptorjev, ki ne povzroča odvisnosti. Z vezavo na endorfinske receptorje zmanjša akutno alkoholno evforijo in blokira farmakološke učinke uporabe opioidov. Naltrekson v obdobju odvajanja po odtegnitvi zmanjša psihično slo po alkoholu oziroma opioidih (»craving«), s čimer se lahko zmanjša pogostost recidivov.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Naltrekson se po oralnem zaužitju hitro in popolnoma absorbira iz prebavnega trakta.

#### Presnova

Znatno se presnovi med prvim prehodom skozi jetra (učinek prvega prehoda), pri tem nastane kot glavni aktivni presnovek 6- $\beta$ -naltreksol.

#### Izločanje

Razpolovna doba izločanja iz plazme je približno 4 ure za naltrekson in približno 13 ur za 6- $\beta$ -naltreksol. To omogoča odmerjanje zdravila enkrat dnevno. Naltrekson se v glavnem izloči skozi ledvica, pretežno kot 6- $\beta$ -naltreksol in večinoma v glukuronidirani obliki.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Za naltrekson so dokazali, da ima pri podganah in kuncih, v odmerkih, ki so približno 140-krat večji, kot terapevtski odmerki pri ljudeh, embriocidni učinek (glejte poglavje 4.6).

Naslednje trditve temeljijo na rezultatih poskusov na miših in podganah. Potencialni karcinogeni in mutageni učinki presnovka 6- $\beta$ -naltreksola ter njegovi učinki na plodnost niso znani.

V dveletni študiji karcinogenega učinkovanja na podganah so ugotovili majhen porast pojavnosti mezoteliomov testisov pri samcih in tumorjev žilnega izvora pri samcih in samicah. Incidenca mezoteliomov pri samcih s prehrano, ki je vsebovala 100 mg/kg naltreksona dnevno (600 mg/m<sup>2</sup>/dan; šestnajstkrat večji odmerek od priporočenega terapevtskega odmerka, ki temelji na telesni površini), je bila 6 %; največja incidenca teh tumorjev sicer dosega 4 %. Incidenca žilnih tumorjev pri samcih in samicah z



odmerki naltreksona 100 mg/kg/dan v prehrani (600 mg/m<sup>2</sup>/dan) je bila 4 %, vendar je bila incidenca v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je znašala 2 %, povečana le pri samicah. V dveletni študiji z naltreksonom v prehrani pri samcih in samicah miši niso dokazali karcinogenosti.

Naltrekson je izkazal majhen genotoksičen učinek v enem preizkusu genskih mutacij v eni liniji celic sesalcev, v preizkusu na mutagenost pri *Drosophili* (*Drosophila* recessive lethal assay) in v nespecifičnih testih popravljanja DNA pri *E. coli*. Ni pa bilo mogoče dokazati naltreksonovega genotoksičnega učinka v vrsti drugih *in vitro* testov, vključno s preizkusi, ki dokazujejo mutacije genov pri bakterijah, glivah, v drugi celični liniji sesalcev, v preizkusu na kromosomske aberacije in preizkusu na okvare DNA človekovih celic. Naltrekson ni izkazal klastogenosti v mikrojedrnem preizkusu pri miših *in vivo*.

Naltrekson pri poskusih na živalih ni deloval teratogeno. Ni bilo dokazov o teratogenosti, ko so podganam in zajcem dajali naltrekson per os v obdobju glavne organogeneze v odmerkih do 200 mg/kg/dan (dvaintridesetkrat in petinšestdesetkrat večji odmerek od priporočenega terapevtskega odmerka, ki temelji na telesni površini).

Podgane ne tvorijo pomembnih količin 6-β-naltreksola, ki je glavni presnovek naltreksona pri ljudeh; zato potencialna toksičnost tega presnovka na reprodukcijo pri podganah ni znana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, krospovidon, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, polisorbat 80, rumeni in rdeči železov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami (4 x 7 tablet v pretisnem omotu).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,  
Gonzagagasse 16/16,  
1010 Dunaj,  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/98/01345/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 9.7.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 5.12.2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16.10.2018