

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Nexodal 0,4 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula z 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0,4 mg naloksonijevega klorida (v obliki naloksonijevega klorida dihidrata)

Pomožna snov: 1 ml vsebuje 3,54 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

pH = 3,0–4,0

osmolalnost = 0,3 Osm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Popolna ali delna nevtralizacija zaviralnih učinkov na osrednje živčevje, predvsem respiratorne depresije, ki jo povzročijo naravni ali sintetični opiodi in delni opiodni agonisti/antagonisti.

Diagnostika pri sumu na akutno preveliko odmerjanje opiodov ali akutno zastrupitev z opiodi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Zdravilo se lahko injicira intravensko (i.v.), intramuskularno (i.m.) ali se daje z intravensko infuzijo. Za inkompatibilnosti in navodilo za razredčitev zdravila pred uporabo glejte poglavji 6.2. in 6.6. Naloksonijev klorid se daje intramuskularno samo v primerih, ko intravenska uporaba ni mogoča.

Najhitrejši učinek se doseže z i.v. uporabo, zato je ta način uporabe priporočljiv za akutne primere. Kadar se naloksonijev klorid daje i.m., je treba upoštevati, da učinek nastopi pozneje, vendar traja dlje kot po i.v. dajanju. Trajanje učinka, ki je med 45 minutami in 4 urami, je odvisno od odmerka in poti uporabe naloksonijevega klorida.

Poleg tega je treba upoštevati, da so ustrezni i.m. odmerki večinoma večji od i.v. odmerkov, in da je treba odmerjanje prilagoditi posameznemu bolniku.

Ker je mogoče, da je trajanje učinka nekaterih opiodov daljše od učinka naloksonijevega klorida, je treba bolnike nepretrgoma nadzorovati in, če je potrebno, odmerke ponoviti.

Odmerjanje

Popolna ali delna nevtralizacija zaviralnih učinkov na osrednje živčevje, predvsem respiratorne depresije, ki jo povzročijo naravni ali sintetični opiodi in delni opiodni agonisti/antagonisti.

Odrasli

Odmerjanje se določi za vsakega bolnika posebej z namenom, da se doseže optimalni respiratorni odziv med vzdrževanjem ustrezne analgezije. Običajno zadostuje odmerek od 0,1 do 0,2 mg naloksonijevega klorida intravensko. Če je potrebno, se dodatno uporabi odmerek 0,1 mg intravensko, ki se ponavlja v od 2- do 3-minutnih časovnih presledkih, dokler nista dosežena

zadovoljivo dihanje in zavest. V 1 do 2 urah bo morda potrebna dodatna injekcija, odvisno od vrste učinkovine, ki jo je treba antagonizirati (učinkovina s kratkotrajnim učinkom ali počasnim sproščanjem), uporabljenega odmerka, ter časa in načina uporabe.

Zdravilo Nexodal 0,4 mg/ml se lahko daje tudi z i.v. infuzijo, če je trajanje učinka nekaterih opioidov daljše od i.v. bolusa naloksonijevega klorida.

Hitrost infuzije se določi za posameznega bolnika glede na njegovo odzivnost na i.v. bolus oziroma reakcijo na i.v. infuzijo (glejte poglavje 6.6).

Otroci in mladostniki

Začetni odmerek je 0,01–0,02 mg naloksonijevega klorida na kilogram telesne mase i.v. v od 2- do 3-minutnih časovnih presledkih, dokler nista doseženi zadovoljiva raven dihanja in zavest. Morda bo potrebno dajanje dodatnih odmerkov v od 1- do 2-urnih časovnih presledkih, odvisno od odzivnosti bolnika, odmerka in trajanja delovanja uporabljenega opioida.

Odmerek pri otrocih in mladostnikih se lahko razlikuje glede na lokalna priporočila.

Starostniki

Pri starostnikih z obstoječo boleznijo srca in ožilja ali pri tistih, ki jemljejo zdravila, ki so lahko škodljiva za srce, je treba naloksonijev klorid uporabljati previdno, ker so se pri nekaterih bolnikih po operaciji po dajanju naloksonijevega klorida pojavili resni srčno-žilni neželeni učinki kot sta ventrikularna tahikardija in fibrilacija.

Diagnostika in zdravljenje pri sumu na akutno preveliko odmerjanje opioidov ali akutno zastrupitev z opiodi

Odrasli

Običajni začetni odmerek za odrasle je 0,4–2 mg naloksonijevega klorida intravensko. Če želena raven nevtralizacije in izboljšanja dihalne funkcije ni dosežena neposredno po intravenski injekciji, se lahko odmerjanje ponavlja v od 2- do 3-minutnih časovnih presledkih. Naloksonijev klorid se lahko injicira tudi intramuskularno, če ga ni mogoče injicirati intravensko.

Če odmerek 10 mg naloksonijevega klorida ne privede do pomembnega izboljšanja, to nakazuje, da je stanje v celoti ali delno posledica drugih bolezenskih procesov ali učinkovin, ki niso opioidnega izvora.

Otroci in mladostniki

Običajni začetni odmerek je 0,01 mg naloksonijevega klorida na kg telesne mase intravensko. Če ni zadovoljivega kliničnega odziva, se lahko dodatno injicira povečan odmerek, 0,1 mg/kg. Morda bo potrebna i.v. infuzija, odvisno od posameznega bolnika. Zdravilo Nexodal 0,4 mg/ml se lahko injicira intramuskularno (začetni odmerek 0,01 mg/kg) razdeljeno na več odmerkov, če intravenska uporaba ni mogoča. Odmerek pri otrocih in mladostnikih se lahko razlikuje glede na lokalna priporočila.

Novorojenčki mater, ki so jemale opioide

Običajni odmerek je 0,01 mg naloksonijevega klorida na kg telesne mase intravensko. Če se s tem odmerkom ne doseže zadovoljive ravni dihalne funkcije, se odmerki lahko ponovijo v od 2- do 3-minutnih časovnih presledkih. Zdravilo Nexodal 0,4 mg/ml se lahko injicira tudi intramuskularno (začetni odmerek 0,01 mg/kg), če intravenska uporaba ni mogoča.

Odmerek pri novorojenčkih se lahko razlikuje glede na lokalna priporočila.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Nexodal 0,4 mg/ml je treba previdno dajati bolnikom, ki so prejeli velike odmerke opioidov ali so telesno odvisni od opioidov (vključno z novorojenčki, ki se rodijo ženskam, odvisnim od opioidov). V takih primerih lahko hitra in popolna nevtralizacija opioidnih učinkov s prevelikim odmerkom zdravila Nexodal povzroči akutne odtegnitvene simptome. Opisani so visok krvni tlak,

srčna aritmija, pljučni edem in srčni zastoj. To velja tudi za novorojenčke mater, ki so zasvojene z opiodi.

Bolnike, ki so se zadovoljivo odzvali na zdravljenje z naloksonijevim kloridom, je treba skrbno spremljati. Ker je trajanje delovanja nekaterih opiodov lahko daljše od trajanja delovanja naloksonijevega klorida, bo injiciranje morda treba ponoviti.

Preveliki odmerki naloksonijevega klorida pri bolnikih po operaciji imajo lahko za posledico izrazito nevtralizacijo analgezije, razburjenje in povišanje krvnega tlaka. Prehitro dosežena nevtralizacija opiodnega učinka utegne povzročiti navzeo, bruhanje, potenje ali tahikardijo.

Naloksonijev klorid ni učinkovit pri zaviranju osrednjega živčevja, ki ga povzročijo učinkovine neopiodnega izvora. Nevtralizacija respiratorne depresije, ki jo povzroči buprenorfin, je lahko nepopolna. Če je odziv nepopoln, je treba dihanje vzdrževati mehansko.

Nalokson je treba previdno uporabljati pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca in/ali ožilja in/ali pri tistih, ki jemljejo zdravila, ki so sorazmerno škodljiva za srce (na primer zaviralce kalcijevih kanalčkov, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, digoksin) (glejte poglavje 4.8).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo (1 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 3,54 mg natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek naloksona temelji na medsebojnem delovanju z opiodi in opiodnimi agonisti. Pri običajnem odmerku naloksona ni nobenega medsebojnega delovanja z barbiturati in pomirjevali. Podatki o medsebojnem delovanju z alkoholom niso enotni. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zastrupitve z več snovmi, to je z opiodi in sedativi ali alkoholom, je učinek dajanja naloksona lahko zapoznel, kar je odvisno od vzroka zastrupitve.

Pri dajanju naloksona bolnikom, ki so jemali buprenorfin kot analgetik, je mogoče ponovno vzpostaviti popolno analgetično delovanje. Domneva se, da je ta učinek posledica krivulje odziva na odmere buprenorfina, ki ima obliko loka, pri katerem se analgezija s (prevelikim) povečanjem odmerka zmanjšuje. Nevtralizacija respiratorne depresije, ki jo povzroči buprenorfin, je omejena.

Poročali so, da je ob uporabi naloksona pri komi zaradi prevelikega odmerka klonidina, prišlo do resne hipertenzije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi naloksonijevega klorida pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka ni znano. Zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Naloksonijev klorid lahko povzroči odtegnitvene simptome pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se naloksonijev klorid izloča v materino mleko in ni dokazano, ali vpliva na otroke, ki jih matere dojijo. Zato se 24 ur po zdravljenju z naloksonijevim kloridom ne sme dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Bolnike, ki so dobili naloksonijev klorid za nevtralizacijo opiodnih učinkov, je treba opozoriti, da najmanj 24 ur po prejetju zdravila ne smejo voziti, upravljati strojev ali opravljati zahtevnih telesnih

in duševnih aktivnosti, ker se opioidni učinek lahko povrne.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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 $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: alergijske reakcije (urtikarija, rinitis, dispneja, Quinckejev edem), anafilaktični šok

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, glavobol

Občasni: tremor, potenje

Redki: epileptični napadi, tenzije

V redkih primerih so se po uporabi naloksonijevega klorida pojavili epileptični napadi, vendar vzročne povezanosti z zdravilom niso dokazali. Pooperativna uporaba večjih odmerkov od priporočenih lahko privede do tenzij.

Srčne bolezni:

Pogosti: tahikardija

Občasni: aritmija, bradikardija

Zelo redki: fibrilacija prekatov, srčni zastoj

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija, hipertenzija

Hipotenzija, hipertenzija in srčna aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo in fibrilacijo) so se pojavile tudi pri uporabi naloksonijevega klorida po operacijah. Do neželenih učinkov na srce in/ali ožilje je večinoma prišlo po kirurških posegih pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca in/ali ožilja ali pri bolnikih, ki so prejeli druga zdravila, ki povzročajo podobne neželene učinke na srce in/ali ožilje.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Zelo redki: pljučni edem

Pljučni edem se je pojavil tudi pri uporabi naloksonijevega klorida po operaciji.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: bruhanje

Občasni: diareja, suha usta

O navzei in bruhanju so poročali pri bolnikih po operaciji, ki so prejeli večje odmerke od priporočenih. Vzročna povezanost z zdravilom ni bila dokazana in simptomi so lahko znak prehitrega antagonizma opioidnega učinka.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: multiformni eritem

V enem primeru je multiformni eritem izzvenel takoj po prekinitvi zdravljenja z naloksonijevim

kloridom.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: pooperativna bolečina
Občasni: hiperventilacija, draženje žilne stene (po i.v. uporabi)

Uporaba večjih odmerkov od priporočenih po operativnem posegu lahko privede do ponovnega pojava bolečine.

Hitra nevtralizacija opioidnega učinka lahko povzroči hiperventilacijo.

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 ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na indikacijo in velik terapevtski indeks ni pričakovati, da bi prišlo do prevelikega odmerjanja.

Posamezne intravenske odmerke naloksonijevega klorida 10 mg in kumulativne subkutane odmerke do 90 mg/dan so bolniki prenašali brez pojava neželenih učinkov ali sprememb vrednosti laboratorijskih preiskav.

Primeri zastrupitev do sedaj niso znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidoti

Oznaka ATC: V03AB15

Naloksonijev klorid je specifičen opioidni antagonist, ki deluje kompetitivno na opioidnih receptorjih. Ima zelo veliko afiniteto za opioidna receptorska mesta in zato izpodriva tako opioidne agoniste kot tudi delne opioidne antagoniste.

Naloksonijev klorid ne nevtralizira zaviranja osrednjega živčevja, ki ga povzročijo hipnotiki ali drugi neopioidi, ter nima agonističnih ali morfinu podobnih lastnosti, ki so značilne za nekatere druge opioidne antagoniste. Celotni veliki odmerki zdravila (10-krat večji od običajnih terapevtskih odmerkov) ne povzročijo pomembne analgezije, temveč samo rahlo dremavost, in ne povzročijo respiratorne depresije, psihotomimetičnih učinkov, sprememb v cirkulaciji ali zoženja zenice.

V odsotnosti opioidov ali agonističnih učinkov drugih opioidnih antagonistov nima nobenega farmakološkega učinka. Naloksonijev klorid za razliko od nalorfina ne poslabša respiratorne depresije, ki jo povzročijo druge učinkovine, zato se lahko uporablja za diferencialno diagnozo.

Ni bilo opaženo, da bi uporaba naloksonijevega klorida privedla do tolerance na zdravilo ali

povzročila telesno ali duševno odvisnost. V primeru odvisnosti od opioidov bo uporaba naloksonijevega klorida okrepila simptome telesne odvisnosti.

Kadar se naloksonijev klorid daje intravensko, je začetek farmakološkega delovanja običajno mogoče zaznati v 2 minutah.

Trajanje antagonističnega učinka je odvisno od odmerka, vendar je običajno med 45 minutami in 4 urami.

Potreba po dajanju ponavljajočih se odmerkov je odvisna od količine, vrste in poti uporabe opioida, katerega učinke je treba zavreti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Naloksonijev klorid se hitro absorbira iz prebavil, vendar se po peroralnem dajanju presnovi v glavnem pri prvem prehodu (t.i. »first-pass«) skozi jetra in hitro inaktivira. Čeprav je zdravilo učinkovito tudi peroralno, so za doseg popolnega opioidnega antagonizma potrebni bistveno večji peroralni odmerki od odmerkov, danih parenteralno (biološka uporabnost je okoli 1/50 v primerjavi s parenteralno uporabo). Zato se naloksonijev klorid daje parenteralno.

Porazdelitev

Po parenteralnem dajanju se naloksonijev klorid hitro porazdeli v tkiva in telesne tekočine, zlasti v možgane, ker je zelo dobro topen v maščobah. Pri najvišji koncentraciji v serumu (15 minut po injiciranju) je koncentracija v možganih 1,5-krat višja od koncentracije v plazmi.

Poročali so, da je porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih okoli 2 l/kg telesne mase.

Na beljakovine se veže od 32 % do 45 % učinkovine.

Naloksonijev klorid hitro prehaja skozi placento, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Naloksonijev klorid se hitro presnavlja v jetrih, pretežno s konjugacijo z glukuronsko kislino in dealkilacijo z redukcijo 6-keto skupine. Naloksonijev klorid in njegovi presnovki se izločajo z urinom (70 % v 72 urah).

Izločanje

Razpolovna doba naloksonijevega klorida v plazmi je kratka: približno 1–1,5 ure po parenteralnem dajanju. Pri novorojenčkih je razpolovna doba v plazmi približno 3 ure. Celokupni očistek je do 22 ml/min/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Amesov test za mutagenost in test aberacije kromosomov človeških limfocitov *in vitro* sta bila po naloksonijevem kloridu šibko pozitivna, medtem ko sta bila test mutagenosti *in vitro* (celice kitajskega hrčka V79 HGPRT) in študija aberacije kromosomov celic podganjega kostnega mozga *in vivo* negativna. Študij za ugotavljanje kancerogenega potenciala naloksonijevega klorida do sedaj niso izvedli.

Pri podganah, ki so bile intrauterino izpostavljene naloksonijevemu kloridu, so poročali o spremembah, odvisnih od odmerka, v hitrosti nevrovedenjskega razvoja, ter o patoloških spremembah na možganih. Poleg tega so pri podganah, ki so bile v času pozne brejosti izpostavljene naloksonijevemu kloridu, opisali povečano umrljivost in zmanjšano telesno maso skotenih mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Zdravilo Nexodal je nezdružljivo s pripravki, ki vsebujejo bisulfit, metabisulfit, anione z »dolgo verigo« ali anione z veliko molekulsko maso. Nezdružljivo je tudi z bazičnimi raztopinami.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju:
zdravilo je treba uporabiti takoj.

Rok uporabnosti po razredčitvi:

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila razredčitev izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I.

V enem pakiranju je 10 ampul po 1 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Zdravilo pred uporabo vizualno preglejte.

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino, ki ne vsebuje delcev.

Za i.v. infuzijo se zdravilo Nexodal 0,4 mg/ml razredči z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze.

Za pripravo končne koncentracije 4 mikrogram/ml se 5 ampul zdravila Nexodal 0,4 mg/ml (2 mg) razredči v 500 ml.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
A-3002 Purkersdorf, Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01107/001

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 5. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 4. 2019