



PRODUKTRESUMÉ

for

Naltrexon "AOP" 50 mg, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
22854

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Naltrexon "AOP"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg naltrexonhydrochlorid.
En filmovertrukket tablet indeholder 126,8 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.
Kapselformede, beige, filmovertrukne tabletter med en delekærv på hver side.
Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Til anvendelse som supplerende behandling inden for rammerne af et omfattende behandlingsprogram med psykologisk rådgivning til afdannede patienter, der har været opioidafhængige (se pkt. 4.2 og 4.4)

4.2 Dosering og administration

Behandling med naltrexon skal initieres og superviseres af uddannede læger.

Administration af naltrexon til opioidafhængige personer kan medføre livstruende abstinenssymptomer. Administration af Naltrexon "AOP" må ikke påbegyndes, før der er lavet en provokationstest med naloxon, og der foreligger et negativt resultat (se pkt. 4.4).

Behandling med Naltrexon "AOP" bør kun overvejes til patienter, som har været opioidfrie i mindst 7-10 dage.

Denne test skal bekræftes med urinscreening, inden behandling med Naltrexon ”AOP” påbegyndes.

Dosering

Brug til voksne

Behandlingen skal starte med lave doser naltrexon i overensstemmelse med planen for igangsætning af behandlingen.

Den anbefalede initialdosis af naltrexonhydrochlorid er 25 mg (en halv tablet) efterfulgt af 50 mg pr. dag (en tablet).

For at opnå bedre behandlingskomplians kan doseringsplanen ændres til et skema med dosering tre gange om ugen således: administration af 2 tabletter (= 100 mg naltrexonhydrochlorid) mandag og onsdag og 3 tabletter (= 150 mg naltrexonhydrochlorid) fredag.

En glemt dosis kan løses ved at give 1 tablet om dagen indtil næste sædvanlige administration af en dosis.

En dosis på over 150 mg på en enkelt dag anbefales ikke, da det kan føre til øget forekomst af bivirkninger.

Brug til børn og unge

Naltrexon anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Sikkerheden ved anvendelse til børn er ikke klarlagt.

Brug til ældre

Sikkerheden ved anvendelse til behandling af opiatafhængighed hos ældre er ikke klarlagt.

Administration

Naltrexon 50 mg filmovertrukne tabletter skal tages sammen med væske.

Behandlingens varighed

Da Naltrexon ”AOP” er en adjuverende behandling, og hele processen hos opoidafhængige patienter varierer individuelt, kan der ikke angives nogen standardvarighed af behandlingen; en indledende periode på 3 måneder bør overvejes. Længerevarende behandling kan dog være påkrævet.

4.3 Kontraindikationer

Naltrexon er kontraindiceret:

- hos patienter, som har udvist overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- hos patienter med akut hepatitis eller leverinsufficiens
- hos patienter med svær nyreinsufficiens
- hos patienter, der aktuelt er opioidafhængige, da det kan medføre akut abstinenssyndrom
- hos patienter med en positiv screening for opioider, eller som ikke har bestået provokationstesten med naloxon
- til anvendelse sammen med et opioidholdigt præparat
- i kombination med methadon (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge med erfaring inden for behandling af opioidafhængige og alkoholafhængige patienter og i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Da Naltrexon "AOP" i stor udstrækning metaboliseres af leveren og fortrinsvis udskilles i urin, skal der udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Der bør udføres leverfunktionstest både før og under behandlingen.

Der er rapporteret om uregelmæssigheder i leverfunktionstest hos adipøse og ældre patienter, der fik naltrexon, og som tidligere havde noget stofmisbrug. Der bør udføres leverfunktionstest både før og under behandlingen.

Det er ikke ualmindeligt, at personer med opioidmisbrug har nedsat leverfunktion. Det er heller ikke usædvanligt, at personer med alkoholmisbrug har ændret leverfunktion. Der er beskrevet ændringer i leverfunktionstest hos adipøse, ældre patienter, som fik naltrexon i doser, der var højere end de anbefalede (op til 300 mg/dag) til behandling af alkoholisme. Der bør udføres leverfunktionstest før behandlingens start og regelmæssigt under behandlingen.

Naltrexon "AOP" kan fremkalde abstinenssyndrom hos opioidafhængige patienter, tegnene og symptomerne kan udvikles inden for 5 minutter og vare op til 48 timer. Behandlingen skal være symptomatisk og kan omfatte administration af opioider.

I en akut situation, hvor det er nødvendigt at administrere opioide analgetika til patienter, som får Naltrexon "AOP", kan der gives en højere dosis opioide analgetika end normalt for at opnå den samme terapeutiske virkning. Den deraf følgende respiratoriske depression kan være dybere og mere langvarig, og der kan også opstå effekter, som ikke er receptormedierede (fx hævelse i ansigt, pruritus, generaliseret erythem, diaforese og andre dermale symptomer og slimhindsymptomer, som formentlig skyldes frigivelse af histamin). Under disse omstændigheder skal patienten monitoreres nøje af uddannet personale på hospitalet.

Under behandling med Naltrexon "AOP" må tilstande med smerter kun behandles med non-opioide analgetika.

Patienterne skal advares om, at forsøg på at undgå den blokerende virkning med administration af store doser opioider kan medføre akut opioidforgiftning, når naltrexons effekt er svundet. Dette kan være livstruende. Indtagelse af høje doser opioider samtidig med behandling med Naltrexon "AOP" kan føre til livstruende opioidforgiftning på grund af svækkelsen af vejtrækning og kredsløb.

Patienterne skal advares mod samtidig anvendelse af opioider (fx opioider i hostesaft, opioider i symptomatisk medicin til behandling af forkølelse eller opioider i midler mod diarré osv.) under behandling med naltrexon (se pkt. 4.3).

En provokationstest med naloxon anbefales for at screene for anvendelse af opioider; et abstinenssyndrom fremskyndet af naloxonhydrochlorid vil være kortere tid end et syndrom fremskyndet af Naltrexon "AOP".

Provokationstesten med naloxonhydrochlorid må ikke udføres hos patienter med klinisk signifikante abstinenssymptomer eller hos patienter, som er testet positiv for opioider i urinen.

Den anbefalede procedure er som følger:

Naloxontest

-intravenøst:

Der administreres 0,2 mg naloxon intravenøst. Hvis der ikke ses bivirkninger efter 30 sekunder, administreres yderligere en dosis naloxon på 0,6 mg intravenøst. Patienten skal fortsat observeres i 20 minutter for abstinenssymptomer.

-subkutant:

Der administreres 0,8 mg naloxon subkutant. Patienten skal observeres i 20 minutter for abstinenssymptomer.

Ved abstinenssymptomer må behandling med naltrexon ikke gennemføres. Behandlingen kan sættes i gang hvis testresultatet er negativt.

Bekræftelse af testen: Behandling med Naltrexon "AOP" skal udsættes 24 timer, hvis der er den mindste tvivl om, hvorvidt patienten er opioidfri. I det tilfælde skal testen gentages med 1,6 mg naloxon.

Patienten kan gives 25 mg naltrexonhydrochlorid, hvis der ikke er nogen reaktion efter dette.

Behandling med naltrexon må først begynde, når opioidet har været seponeret i en tilstrækkelig lang periode (cirka 5-7 dage for heroin og mindst 10 dage for methadon).

Det er kendt, at risikoen for selvmord er forhøjet hos stofmisbrugere med eller uden samtidig depression. Behandling med Naltrexon "AOP" udelukker ikke denne risiko.

Patienter kan være mere følsomme over for opioidholdige lægemidler efter behandling med naltrexon.

Lactose: Patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose malabsorption bør ikke bruge dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktuelt er den kliniske erfaring og studiedataene vedrørende naltrexons virkning på andre stoffer begrænset. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med naltrexon og andre lægemidler, og behandlingen skal følges nøje.

Der er ikke udført interaktionsstudier.

In vitro studier har vist, at hverken naltrexon eller dets vigtigste metabolit, 6- β -naltrexol metaboliseres via humane CYP450-enzymet. Det er derfor usandsynligt, at naltrexons farmakokinetik påvirkes af præparater, der hæmmer cytochrom P450-enzymet.

Forbindelse anbefales ikke: opioidderivater (analgetika, antitussiva, substitutionsbehandlinger), centralt virkende antihypertensiva (alfa-methyldopa).

Samtidig administration af naltrexon og et opioidholdigt præparat skal undgås.

Methadon i substitutionsbehandling. Der er risiko for debut af abstinenssyndrom.

Forbindelser, der skal tages i betragtning: barbiturater; benzodiazepiner, andre anxiolytika end benzodiazepiner (fx meprobamat), hypnotika, sederende antidepressiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, trimipramin), sederende antihistaminika H1, neuroleptika (droperidol).

Der har været rapporter om tilfælde af letargi og somnolens efter samtidig administration af naltrexon og thioridazin.

Der er hidtil ikke beskrevet nogen interaktion mellem kokain og naltrexonhydrochlorid.

Data fra et sikkerheds- og tolerabilitetsstudie af samtidig administration af naltrexon og acamprosat hos alkoholafhængige personer, der ikke søgte behandling viste, at administration af naltrexon forhøjede plasmaniveauet af acamprosat markant.

Interaktion med andre psykofarmaka (fx disulfiram, amitriptylin, doxepin, lithium, clozapin, benzodiazepiner) er ikke blevet undersøgt.

Der findes ingen kendte interaktioner mellem naltrexon og alkohol.

Samtidig anvendelse af opioidholdige præparater er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af naltrexonhydrochlorid under graviditet. Data fra dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dataene er ikke tilstrækkelige til at fastlægge nogen klinisk relevans. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Naltrexon bør kun gives til gravide kvinder, hvis de potentielle fordele opvejer den mulige risiko ifølge den behandlende læges vurdering.

Anvendelse af naltrexon til gravide alkoholikere, som får langtidsbehandling med opiater eller substitutionsbehandling med opiater, eller til gravide patienter, som er opioidafhængige, giver risiko for akut abstinenssyndrom, som kan have alvorlige konsekvenser for moder og foster (se pkt. 4.4). Administration af naltrexon skal indstilles, hvis der ordineres opioide analgetika (se pkt. 4.5).

Amning:

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af naltrexonhydrochlorid under amning. Det er ukendt, om naltrexon eller 6-beta-naltrexol udskilles i human mælk. Amning anbefales ikke under behandling med Naltrexon "AOP".

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Naltrexon kan svække de mentale og/eller fysiske evner, der er nødvendige for at udføre potentielt farlige funktioner for eksempel køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er inddelt efter systemorganklasse og 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)

De bivirkninger, der er observeret med naltrexon, forekommer at være de samme hos alkoholikere og opioidafhængige patienter. Alvorlige bivirkninger er usædvanligt.

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: lymfadenopati

Sjælden: idiopatisk thrombocytopenisk purpura

Psyriske forstyrrelser

Meget almindelig: nervøsitet, angst, insomni

Almindelig: irritabilitet, affektive lidelser

Ikke almindelig: hallucination, konfusion, depression, paranoia, desorientering, mareridt, agitation, libidoforstyrrelse, abnorme drømme

Sjælden: selvmordstanker, selvmordsforsøg

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine, rastløshed

Almindelig: svimmelhed

Ikke almindelig: tremor, somnolens

Øjne

Almindelig: øget tåreflåd

Ikke almindelig: sløret syn, øjenirritation, fotofobi, øjenhævelse, øjensmerter eller astenopi

Hjerte

Almindelig: takykardi, palpitationer, ændringer på elektrokardiogram

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: udsving i blodtryk, rødme

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: bryst smerter

Ikke almindelig: næseforstoppelse, ubehag i næsen, rhinorré, nysen, orofaryngeale smerter, øget sputum, sinuslidelse, dyspnø, dysfoni, hoste, gaben

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: abdominalsmerter, nausea og/eller opkastning

Almindelig: diarré, obstipation

Ikke almindelig: flatulens, hæmorider, sår, mundtørhed

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: leversygdom, forhøjet bilirubin i blodet, hepatitis (der kan opstå forhøjede levertransaminaser under behandlingen. Efter seponering af Naltrexon "AOP" faldt transaminaserne til baseline inden for flere uger.)

Hud og subkutane væv

Almindelig: udslæt

Ikke almindelig: seborrhea, pruritus, akne, alopeci

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: artralgi og myalgi

Ikke almindelig: lyskesmerter

Meget sjælden: rabdomyolyse

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: forsinket sædafgang, erektil dysfunktion

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: pollakiuri, dysuri

Øre og labyrint

Ikke almindelig: ubehag i øret, øresmerter, tinnitus, vertigo

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig: oral herpes, tinea pedis

Metabolisme og ernæring

Almindelig: nedsat appetit

Almene lidelser

Meget almindelig: asteni

Almindelig: tørst, øget energiniveau, kulderystelser, hyperhidrose

Ikke almindelig: øget appetit, vægttab, vægtstigning, pyreksi, smerter, perifer kulde, hedeure

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af Naltrexon "AOP" til patienter. Der var ingen tegn på toksicitet hos frivillige, som fik 800 mg/dag i syv dage.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienterne monitoreres og behandles symptomatisk under nøje superviserede forhold.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemiddel til behandling af alkoholafhængighed, ATC-kode: N07BB04.

Naltrexon er en specifik opioidantagonist med kun minimal agonistisk aktivitet. Det virker ved stereospecifik konkurrence med receptorer, som fortrinsvis findes i centralnervesystemet og det perifere nervesystem. Naltrexon binder kompetitivt til disse receptorer og blokerer for adgangen for eksogent administrerede opioider.

Behandling med naltrexon fører ikke til fysisk eller psykisk afhængighed. Der er ikke observeret nogen tolerance for den opioidantagonistiske effekt.

Naltrexon 50 mg filmovertrukne tabletter mindsker risikoen for tilbagefald og understøtter afholdenhed af opioider.

Naltrexon 50 mg filmovertrukne tabletter er en ikke-aversionsterapi og udløser ikke reaktioner efter indtagelse af opioider. Det forårsager således ikke en reaktion af disulfiram-typen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Naltrexon absorberes hurtigt og næsten helt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration.

Det gennemgår en first-pass-effekt i leveren, og den maksimale plasmakonzentration nås inden for cirka 1 time.

Naltrexon hydroxyleres i leveren, hovedsagelig til den vigtigste aktive metabolit, 6-beta-naltrexol, og i mindre udstrækning til 2-hydroxy-3-methoxy-6-beta-naltrexol.

Naltrexons plasmahalveringstid er cirka 4 timer, det gennemsnitlige blodniveau er 8,55 ng/ml, og plasmaproteinbindingen er 21 %. Plasmahalveringstiden for 6-beta-naltrexol er 13 timer.

Lægemidlet udskilles primært via nyrerne. Cirka 60 % af den perorale dosis udskilles inden for 48 timer som glukoronideret 6-beta-naltrexol og naltrexon.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der er imidlertid evidens for hepatotoksicitet i takt med en højere dosis, da der er konstateret reversible stigninger i leverenzymen hos mennesker ved terapeutiske og højere doser (se pkt. 4.4 og 4.8).

Naltrexon (100 mg/kg, cirka 140 gange den terapeutiske dosis til mennesker) forårsagede en signifikant stigning i pseudograviditeter hos rotter. Der forekom desuden et fald i parrede hunrotters graviditetsrate. Disse observationers relevans for fertiliteten hos mennesker kendes ikke.

Naltrexon har vist sig at have en embryocidal virkning hos rotter og kaniner, når det gives i doser, som er cirka 140 gange den terapeutiske dosis til mennesker. Denne virkning blev påvist hos rotter, der fik doser på 100 mg/kg naltrexon før og under hele drægtigheden, og hos kaniner, som blev behandlet med 60 mg/kg naltrexon i perioden med organogenese.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Pulveriseret cellulose

Mikrokrystallinsk cellulose

Kolloid vandfri silica

Crospovidon

Magnesiumstearat

Filmovertræk: Opadry 31-F-27245 Beige

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 4000

Sort jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Pakningsstørrelse: 7, 14, 28, 30 og 56 tabletter i blisterpakningen af PCV/PVDC/aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

37851

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE (-NUMRE)

15. september 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

7. februar 2023