

 21. april 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Naloxon ”Hameln”, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 27818

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Naloxon ”Hameln”

1. **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 indeholder 3,54 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning

pH: 3,1 – 4,5

Osmolalitet: 270 – 310 mOsm/kg

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	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.
	1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

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

Voksne

Doseringen tilpasses individuelt med henblik på at opnå optimal effekt på respirationen, samtidigt med at der opretholdes tilstrækkelig analgesi. En intravenøs injektion af 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 af 0,1 mg med 2 minutters intervaller, indtil der er opnået tilfredsstillende respiration og bevidsthedsniveau. Det kan være nødvendigt at give endnu en supplerende injektion i løbet af 1 til 2 timer, afhængigt af typen af det aktive stof, hvis virkning skal ophæves (korttidsvirking eller depotvirkning), indgivet dosis, tid og indgivelsesmåde. Alternativt kan Naloxon ”Hameln” indgives som en i.v. infusion.

Infusion: Visse opioider har en længere virkningsvarighed end naloxonhydrochlorid, når dette gives som intravenøs bolusinjektion. I situationer, hvor man har viden eller begrundet mistanke om, at CNS-depressionen skyldes disse stoffer, bør naloxonhydrochlorid indgives som kontinuert infusion. Infusionshastigheden tilpasses individuelt og afhænger af patientens respons og reaktion på såvel den intravenøse bolusinjektion som den intravenøse infusionen. Det er vigtigt, at overveje anvendelsen af kontinuert infusion nøje, og hvis det bliver nødvendigt, at understøtte respirationen med mekanisk ventilation.

Børn

Initialt gives 0,01-0,02 mg naloxonhydrochlorid/kg legemsvægt intravenøst med 2-3 minutters intervaller, indtil der er opnået tilfredsstillende respiration og bevidsthedsniveau. Afhængigt af patientens respons samt den indgivne opioiddosis og dets virkningsvarighed, kan det være nødvendigt at give supplerende doser med 1 til 2 timers mellemrum.

Diagnosticering og behandling af mistænkt, 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. injektion, kan injektionen gentages med 2-3 minutters intervaller.

Hvis intravenøs indgift ikke er mulig, kan Naloxon ”Hameln” indgives 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 aktive stoffer, som ikke er opioider.

Børn

Den sædvanlige begyndelsesdosis er 0,01 mg naloxonhydrochlorid i.v./kg legemsvægt. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende klinisk effekt, kan dosis øges til 0,1 mg/kg ved næste injektion. Afhængigt af patientens situation, kan det også være nødvendigt at give en intravenøs infusion. Hvis det ikke er muligt at give Naloxon ”Hameln” intravenøst, kan det også gives intramuskulært (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 intravenøst. Hvis lungefunktionen ikke forbedres i tilfredsstillende grad med denne dosis, kan injektionen gentages med 2 til 3 minutters mellemrum. Hvis det ikke er muligt at give Naloxon ”Hameln” intravenøst, kan det også gives intramuskulært (initialdosis: 0,01 mg/kg).

Ældre

Naloxon ”Hameln” bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter med kardiovaskulære lidelser, eller som er i behandling med potentielt kardiotoksiske lægemidler. Det skyldes, at der er forekommet tilfælde af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, f.eks. ventrikulær takykardi og ventrikelflimren hos postoperative patienter, efter indgift af naloxonhydrochlorid.

Administration

Lægemidlet kan indgives som intravenøs (i.v.) eller intramuskulær (i.m.) injektion, eller som intravenøs infusion.

Oplysninger om uforligeligheder og fortynding af lægemidlet før administration er beskrevet under pkt. 6.2 og 6.6.

Naloxon ”Hameln” 0,4 mg/ml bør kun anvendes intramuskulært, hvis intravenøs anvendelse ikke er mulig.

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

Når Naloxon ”Hameln” indgives intramuskulært, er det nødvendigt at huske på, at virkningen indtræder langsommere end efter intravenøs injektion. Virkningsvarigheden er derimod længere ved intramuskulær indgift end ved intravenøs indgift. Virkningsvarigheden afhænger af dosis af naloxonhydrochloridog indgivelsesmåden, og den varierer mellem 45 minutter og 4 timer.

Desuden skal det tages i betragtning, at intramuskulær dosering generelt ligger højere end intravenøs dosering, samt at dosering skal tilpasses til den enkelte patient.

Der er mulighed for, at visse opioiders virkningsvarighed (f.eks. dextropropoxyphen, dihydrocodein og methadon) er længere end naloxonhydrochlorids virkningsvarighed. Derfor skal patienterne holdes under konstant tilsyn, og dosering skal gentages, hvis det er nødvendigt.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Naloxon ”Hameln” skal anvendes 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 patienterne. 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 effekten på respirationsdepression, som er fremkaldt af buprenorphin, ikke er fuldstændig. Hvis dette er tilfældet, bør respirationen understøttes med mekanisk ventilation.

Meget store doser af naloxonhydrochlorid bør undgås efter anvendelse af opioider under operation, fordi det kan medføre eksitation, forhøjet blodtryk og ophæve analgesien i en grad, som har klinisk betydning. Hvis opioidvirkningerne ophæves 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 ”Hameln” til patienter med hjertesygdom eller patienter, som tager relativt kardiotoksiske lægemidler, som kan give 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 3,54 mg natrium pr. ml, svarende til 0,2% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Naloxonhydrochlorids virkning beror på en interaktion med opioider og opioidantagonister. Når naloxonhydrochlorid anvendes 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. Der er dog en begrænset effekt på respirationsdepression fremkaldt af buprenorphin.

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

* 1. **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 ”Hameln” 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.

* 1. **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,

* 1. **Bivirkninger**

 Der er anvendt følgende terminologi for hyppighed:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 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 føre til spændingstilstande.

Hjerte

Almindelig: Takykardi

Ikke almindelig: Arytmi, bradykardi

Meget sjælden: Ventrikelflimren, hjertestop

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypotension, hypertension

Der er set tilfælde af hypotension, hypertension og hjertearytmi (inkl. ventrikulær takykardi og ventrikelflimren) 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-tarmkanalen

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 symptomerme 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 anvendelse). Lokal irritation og inflammation (efter intramuskulær anvendelse)

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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

 På grund af lægemidlets indikation og høje terapeutiske indeks kan der ikke forventes tilfælde af overdosering. Enkeltdoser 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.

* 1. **Udlevering**

 A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter

ATC-kode: V03AB15

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

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 antagonister, som f.eks. pentazocin, men også nalorphin. Naloxonhydrochlorid modvirker ikke CNS-depression fremkaldt af hypnotika og andre ikke-opioider. Det har heller ikke de ”agonist-” eller morphinlignende egenskaber, som er karakteriskiske 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, har 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 fører heller ikke til fysisk eller psykisk afhængighed.

 Hos opioidafhængige vil naloxonhydrochlorid forstærke symptomerne på den fysiske afhængighed. Når naloxonhydrochlorid indgives 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.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift absorberes naloxonhydrochlorid hurtigt fra mave-tarm-kanalen, men det undergår betydelig første-passage-metabolisme og inaktiveres hurtigt. Selvom stoffet har en effekt efter oral indgift, 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

Når naloxonhydrochlorid indgives parenteralt, fordeles det 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 plasmahalveringstidenca. 3 timer. Total clearance er i størrelsesordenen 22 ml/minut/kg.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet, akut eller ved gentagen dosering.

Naloxonhydrochlorid viste svagt positivt resultat i *in vitro* mutagenicitetsundersøgelserne Ames mutagenicitetstest og 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 undersøgelser til at bestemme naloxonhydrochlorids karcinogenicitet.

I undersøgelser 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.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

Natriumchlorid

Saltsyre, fortyndet (til justering af pH)

* 1. **Uforligeligheder**

Naloxonhydrochloridinfusioner bør ikke blandes 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.

* 1. **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 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 8oC, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede asepti­ske betingelser.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares ved temperaturer under 25˚C.

Opbevar det fortyndede lægemiddel under 25˚C.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klare, farveløse ampuller af Ph. Eur. Type I glas.

Pakninger med 5 eller 10 ampuller à 1 ml.

Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Til intravenøs infusion fortyndes Naloxon ”Hameln” 0,4 mg/ml med natriumchlorid 9 mg/ml eller glucose 50 mg/ml. 5 ampuller Naloxon ”Hameln” 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.

Emballage og eventuelt ikke anvendt lægemiddel tilbageleveres til apotek/leverandør eller kommunal modtageordning i henhold til gældende regler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 48788

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. april 2022