

 11. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Naloxone "Accord", injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

32485

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Naloxone "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldt 1 ml injektionssprøjte indeholder 0,4 mg naloxonhydrochlorid (som dihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar og farveløs opløsning, praktisk talt fri for partikler.
pH: 3,1 til 4,5.
Osmolalitet: 250 til 350 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Naloxone "Accord" er indiceret hos voksne, unge, børn og spædbørn, der vejer mere end 4 kg.

**4.2 Dosering og administration**

Generelt

Lægemidlet kan injiceres intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) eller kan gives via intravenøs infusion.

Naloxone "Accord" må kun administreres af en sundhedsperson.

For oplysninger om uforligeligheder og vejledning om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.2 og 6.6. Naloxone "Accord" må kun anvendes i.m., i de tilfælde, hvor intravenøs anvendelse ikke er mulig.

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

Når Naloxone "Accord" administreres i.m., er det nødvendigt at huske, at virkningen indtræder langsommere end efter i.v.-injektion. Virkningsvarigheden er dog længere ved i.m.-administration end ved i.v.-administration. Virkningsvarigheden afhænger af naloxonhydrochloriddosis og administrationsmåden, og den varierer mellem 45 minutter og 4 timer.

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

Da det kan være, at visse opioider har en længere virkningstid (fx dextropropoxyphen, dihydrocodein og methadon) end naloxonhydrochlorid, skal patienterne overvåges konstant, og gentagne doser skal administreres ved behov.

Fuldstændig eller delvis ophævelse af CNS-depression, især 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 a 0,1-0,2 mg naloxonhydrochlorid (ca. 1,5-3 mikrogram/kg) er sædvanligvis tilstrækkelig. Ved behov kan der gives yderligere i.v.-injektioner a 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 Naloxone "Accord" administreres som en i.v.-infusion.

*Infusion:*

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

*Pædiatrisk population:*

Der gives initialt 0,01-0,02 mg naloxonhydrochlorid pr. 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.

Naloxone "Accord" fyldt sprøjte bør ikke anvendes til spædbørn, der vejer mindre end 4 kg.

Diagnosticering af formodet, akut opioidoverdosis eller -forgiftning

*Voksne*

Den initiale dosis er sædvanligvis 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 Naloxone "Accord" administreres intramuskulært (sædvanlig initialdosis: 0,4-2 mg). Hvis der ikke fremkaldes en mærkbar forbedring med 10 mg naloxonhydrochlorid, tyder det på, at depressionen helt eller delvist har andre patologiske årsager eller skyldes andre aktive stoffer end opioider.

*Pædiatrisk population:*

Den sædvanlige begyndelsesdosis er 0,01 mg naloxonhydrochlorid i.v. pr. 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 Naloxone "Accord" ikke er mulig, kan det også gives i. m. (initialdosis: 0,01 mg/kg), fordelt på flere doser.

Naloxone "Accord" fyldt sprøjte bør ikke anvendes til spædbørn, der vejer mindre end 4 kg.

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 Naloxone "Accord" ikke er mulig, kan det også gives i. m. (initialdosis: 0,01 mg/kg).

*Ældre*

Hos ældre patienter med kardiovaskulære lidelser i anamnesen, eller som er i behandling med potentielt kardiotoksiske lægemidler, skal Naloxone "Accord" anvendes med forsigtighed, fordi der er forekommet tilfælde med svære kardiovaskulære bivirkninger, fx ventrikulær takykardi og ventrikelflimren hos postoperative patienter efter administration af naloxonhydrochlorid.

**4.3 Kontraindikationer**

Naloxone "Accord" er kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed over for naloxonhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Naloxone "Accord" 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, skal respirationen understøttes med mekanisk ventilation.

Meget store doser af naloxonhydrochlorid skal undgås efter anvendelse af opioider under operation, fordi det kan medføre ophidselse, øge blodtrykket 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.

Der er indberetninger om, 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, skal der udvises forsigtighed ved administration af Naloxone "Accord" til patienter med hjertesygdom eller til patienter, som tager relativt kardiotoksiske lægemidler, som medfører ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og hjertestop (fx kokain, methamphetamin, cykliske antidepressiva, calciumantagonister, betablokkere og digoxin). Se pkt. 4.8.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 1 ml (0,4 mg) dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 som følge af opioider og sedativa eller alkohol kan virkningen af naloxonhydrochlorid 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. Det menes, at denne virkning skyldes buprenorphins bueformede dosis-responskurve med aftagende analgetisk virkning ved høje doser. Ophævelse af respirationsdepression forårsaget af buprenorphin er dog begrænset.

Der er indberetninger om svær hypertension ved administration af naloxonhydrochlorid i tilfælde af koma, som skyldes en overdosis af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af naloxonhydrochlorid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Naloxonhydrochlorid bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det skønnes klart nødvendigt. Naloxonhydrochlorid kan udløse abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om naloxonhydrochlorid udskilles i human mælk. Det er heller ikke fastslået, om det ammede barn påvirkes af naloxonhydrochlorid. Amning skal derfor undgås i de første 24 timer efter behandling.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Der er anvendt følgende hyppighedsterminologi:

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: Svimmelhed, hovedpine

Ikke almindelig: Tremor, svedeture

Sjælden: Krampeanfald, anspændthed

Der er i sjældne tilfælde opstået krampeanfald efter administration af naloxonhydrochlorid. Det er dog ikke fastslået, om der er en årsagssammenhæng med lægemidlet. Hvis de anbefalede doser overskrides ved postoperativ anvendelse, kan det medføre anspændthed.

Hjerte

Almindelig: Takykardi

Ikke almindelig: Arytmi, bradykardi

Meget sjælden: Hjerteflimren, hjertestop

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypotension, hypertension

Der er også forekommet 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 også forekommet lungeødem ved postoperativ anvendelse af naloxonhydrochlorid.

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme

Almindelig: Opkastning

Ikke almindelig: Diarré, mundtørhed

Der har været indberetninger 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 i.v.-administration). Lokal irritation og inflammation (efter i.m.-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. 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**

Set ud fra indikationen og det høje terapeutiske indeks forventes der ikke 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 anspændthed vender tilbage.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter, ATC-kode: V03AB15.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Naloxonhydrochlorid er et semisyntetisk morfinderivat (N-allyl-nor-oxymorphon). Det er en specifik opioidantagonist, som virker kompetitivt ved opioidreceptorerne. Det har en meget høj affinitet til opioidreceptorstederne og fortrænger derfor både opioidagonister og partielle antagonister, som fx pentazocin, men også nalorphin. Naloxonhydrochlorid modvirker ikke CNS-depression fremkaldt af hypnotika eller andre ikke-opioider. Det har heller ikke de ”agonist-” eller morfinlignende egenskaber, som er karakteristiske for andre opioidantagonister. Selv høje doser af lægemidlet (10 gange den sædvanlige terapeutiske dosis) fremkalder kun ubetydelig analgesi, let døsighed og ingen respirationsdepression, psykotomimetiske virkninger, kredsløbsforstyrrelser 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 virkning sædvanligvis vise sig inden for to minutter. Varigheden af den antagonistiske virkning afhænger af dosis, men den ligger sædvanligvis mellem 1 og 4 timer. Behovet for gentagne doser afhænger af mængde, art og indgivelsesmåde af opioidet, 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. Naloxonhydrochlorid administreres derfor parenteralt.

Fordeling

Efter parenteral administration fordeles naloxonhydrochlorid hurtigt til kroppens væv og væskefaser, særligt 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. Det vides dog ikke, om naloxonhydrochlorid udskilles i brystmælk.

Biotransformation

Naloxonhydrochlorid metaboliseres hurtigt i leveren. Det foregår primært 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 22 ml/minut/kg.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Det frarådes at blande naloxon 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**

Uåbnet injektionssprøjte

2 år

Holdbarhed efter anbrud

Lægemidlet skal anvendes straks efter anbrud.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 36 timer ved 2-8 °C og ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede præparat bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevar injektionssprøjten i twist box-emballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 ml fyldt injektionssprøjte af klart glas med spidshætte, stempelprop (grå gummiprop af bromobutyl) og stempelstang (polypropylen). Der er inddelinger pr. 0,1 ml på injektionssprøjtens cylinder.

Den fyldte injektionssprøjte leveres med kanyle (23 G, 30 mm), pakket i en yderkarton (Twist box).

Pakningsstørrelser: En fyldt injektionssprøjte og en kanyle.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal bortskaffes umiddelbart efter brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Til intravenøs infusion fortyndes Naloxone "Accord" med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning. 5 fyldte sprøjter med Naloxone "Accord" (2 mg) pr. 500 ml giver en koncentration på 4 mikrogram/ml.

Der skal udføres visuel kontrol af lægemidlet inden anvendelse. Der må kun anvendes opløsninger, der er klare, farveløse og fri for synlige partikler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66066

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-