

14. marts 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Prenoxad, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

29558

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prenoxad

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Det aktive stof er naloxonhydrochlorid.

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg naloxonhydrochloriddihydrat svarende til 0,91 mg naloxonhydrochlorid.

2 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 2 mg naloxonhydrochloriddihydrat svarende til 1,82 mg naloxonhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 ml opløsning indeholder 0,018 g natriumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Steril, klar og farveløs væske med en pH-værdi på 3,0-4,0 og osmolaritet på 270 til 300 mOsmol/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Prenoxad er beregnet til

* Nødstilfælde i hjemmet eller andre steder uden for hospitalet til brug af egnede personer eller i hospitalsomgivelser til fuldstændig eller delvis ophævelse af CNS-depression, især ved samtidig respirationsdepression, som er fremkaldt af naturlige eller syntetiske opioider. Til diagnosticering af formodet akut opioidoverdosis.
* Anvendelse til voksne og unge i alderen 16 år og ældre.
* Børn og nyfødte. Dette præparat er ikke indiceret til denne patientpopulation i hjemmet eller uden for hospitalet.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Prenoxad kan ordineres, når lægen har vurderet en persons egnethed og evner til at administrere naloxon under relevante omstændigheder.

Prenoxad skal administreres via intramuskulær injektion.

Prenoxad administreres som del af en genoplivningsindsats ved formodede tilfælde af overdosering, hvor opioider kan være involveret eller formodes at være det. Det kan ske, at det er nødvendigt at anvende lægemidlet uden for hospitalet. Derfor skal *den ordinerende læge* tage passende forholdsregler ifølge lokale kliniske retningslinjer for at sikre, at patienten fuldt ud forstår indikationerne og anvendelsen af Prenoxad. *Den ordinerende læge* skal ifølge lokale kliniske retningslinjer gennemgå indholdet af Prenoxad-træningsmodulet med patienten eller andre personer, som måske vil skulle administrere Prenoxad.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration, når det er muligt.

Hvis patienten ikke lader til at trække vejret normalt

Hvis patienten ikke trækker vejret normalt (dvs. hvis du ikke har registreret 1 eller 2 åndedrag/vejrtrækninger hos patienten i løbet af en observation på 10 sekunder):

1. Ring straks 112 og bed om en ambulance. Du skal forklare, at patienten er bevidstløs og har unormal vejrtrækning.
2. Giv livreddende førstehjælp ved at give 3 gange 30 brystkompressioner og 2 indblæsninger, om muligt.
3. Administrer én dosis (0,4 ml) Prenoxad:
   * Åbn og saml Prenoxad
   * Hold injektionssprøjten på samme måde som en kuglepen
   * Injicer Prenoxad i patienten. Kanylen skal injiceres i musklen på ydersiden af patientens lår eller i overarmen i en ret vinkel i forhold til hudens overflade, om nødvendigt igennem tøjet
   * Tryk stemplet ned til den første sorte streg
   * Træk kanylen ud af patientens lår eller overarm, og læg injektionssprøjten (stadig med kanylen påsat) tilbage i holderen i Prenoxad-æsken. Den passer ind i holderen, selvom kanylen sidder på
   * Forsøg ikke at fjerne kanylen eller sætte beskyttelseshætten på igen.
4. Hvis patienten stadig ikke trækker vejret normalt, skal du give yderligere 3 gange 30 brystkompressioner og 2 indblæsninger efterfulgt af én dosis Prenoxad på 0,4 ml. Injicer Prenoxad efter samme fremgangsmåde og med samme kanyle som før. Gentag dette så mange gange som nødvendigt, indtil:
   * patienten begynder at trække vejret normalt
   * ambulancen ankommer.
5. Når patienten trækker vejret normalt, skal han eller hun lægges i stabilt sideleje, hvor han eller hun ligger på siden med åben mund, som peger mod jorden. Bliv hos patienten, og hold fortsat øje med vejrtrækningen.

Hvis patienten trækker vejret normalt, men ikke kan vækkes eller er bevidstløs

Hvis patienten trækker vejret normalt (dvs. du har registreret 1 eller 2 åndedrag/vejrtrækninger hos patienten i løbet af en observation på 10 sekunder), men er bevidstløs eller ikke kan vækkes:

1. Læg patienten i stabilt sideleje, hvor han eller hun ligger på siden med åben mund, som peger mod jorden
2. Administrer én dosis (0,4 ml) Prenoxad:
   * Åbn og saml Prenoxad
   * Hold injektionssprøjten på samme måde som en kuglepen
   * Injicer Prenoxad i patienten. Kanylen skal injiceres i musklen på ydersiden af patientens lår eller i overarmen i en ret vinkel i forhold til hudens overflade, lige gennem tøjet, om nødvendigt
   * Tryk stemplet ned til den første sorte streg
   * Træk kanylen ud af patientens lår eller overarm, og læg injektionssprøjten (stadig med kanylen påsat) tilbage i holderen i Prenoxad-æsken. Den passer ind i holderen, selvom kanylen sidder på.
   * Forsøg ikke at fjerne kanylen eller sætte beskyttelseshætten på.
3. Ring 112 og bed om en ambulance. Du skal forklare, at du har en patient, som er bevidstløs, men som lader til at trække vejret
4. Hvis patienten ikke vågner/kommer til bevidsthed, skal han eller hun blive liggende i stabilt sideleje, og der skal administreres yderligere doser af Prenoxad hvert 2. til 3. minut. Injicer Prenoxad efter samme fremgangsmåde og med samme kanyle som før, dvs. hold injektionssprøjten på samme måde som en kuglepen, injicer i en ret vinkel i forhold til hudens overflade, og tryk stemplet ned til næste sorte streg. Gentag dette så mange gange som nødvendigt, indtil:
   * patienten kommer til bevidsthed
   * ambulancen ankommer.
5. Bliv hos patienten, og hold fortsat øje med vejrtrækningen. Hvis der er fald i respirationsfrekvensen, skal du administrere 0,4 ml Prenoxad hvert 2. til 3. minut. Hvis patientens respirationsfrekvensen falder, eller vejrtrækningen stopper, kan det være nødvendigt at yde livreddende førstehjælp.

Voksne og unge i alderen 16 år og ældre

Opioidoverdosis (kendt eller formodet).

Anvendelse til personer uden for hospitalet

400 mikrogram eller 0,4 ml Prenoxad via intramuskulær injektion i musklen på ydersiden af låret eller i overarmen som del af en genoplivningsindsats. Dosen på 0,4 ml kan gentages hvert 2.-3. minut i efterfølgende genoplivningscyklusser, indtil indholdet i injektionssprøjten er opbrugt.

Bemærk, at virkningsvarigheden af visse opioider, f.eks. dihydrocodein og methadon, kan være længere end virkningsvarigheden af en intramuskulær dosis af naloxon. I tilfælde hvor en af disse opioider er kendt eller formodet, anbefales det, at der anvendes en infusion med naloxon, så der produceres vedvarende antagonisme mod opioidet uden gentagen injektion. Dette vil ske på et hospital.

Pædiatrisk population

*Børn op til 15 år*

Dette lægemiddel er ikke indiceret til denne patientpopulation i hjemmet. I tilfælde af at et barn uhensigtsmæssigt får eller tager et opioid, skal der ringes efter en ambulance, og genoplivning skal om nødvendigt påbegyndes.

*Nyfødte*

Dette lægemiddel er ikke indiceret til denne patientpopulation i hjemmet.

*Ældre*

Anvendes som til voksne.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Prenoxads sikkerhed og virkning til patienter med nyreinsufficiens/nyresvigt er ikke klarlagt i kliniske studier. Der bør udvises forsigtighed, og patienterne skal monitoreres, når Prenoxad administreres til denne patientpopulation.

Patienter med nedsat leverfunktion

Prenoxads sikkerhed og virkning til patienter med leversygdom er ikke klarlagt i velkontrollerede kliniske studier. I et lille studie med patienter med levercirrose var naloxonkoncentrationerne i plasma ca. seks gange højere end hos patienter uden leversygdom. Administration af naloxon havde en diuretisk virkning hos disse patienter med cirrose. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Prenoxad til en patient med leversygdom.

**Administration**

Prenoxad er en steril injektionsvæske, opløsning, i en 2 ml fyldt gradueret injektionssprøjte. Pakningen indeholder to kanyler. Prenoxad anvendes, efter en af kanylerne er påsat injektionssprøjten (som forklaret med illustrationer i indlægssedlen) ved at injicere kanylen i ydersiden af patientens lår eller i overarmen, om nødvendigt gennem tøjet, og ved at injicere en indledende dosis (0,4 ml). Kanylen og injektionssprøjten skal trækkes ud efter hver dosis, og injektionssprøjten skal lægges tilbage i holderen i Prenoxad-æsken. Beskyttelseshætten skal ikke sættes på kanylen igen. Hvis det viser sig at være nødvendigt med endnu en dosis, skal injektionssprøjten anvendes igen, og endnu en dosis skal injiceres (til næste sorte streg). Den anden kanyle medfølger som reserve, hvis den første kanyle skulle blive beskadiget, for eksempel hvis der i en nødsituation stikkes gennem et tykt lag tøj eller indhold i lommer.

Den ordinerende læge er ifølge lokale kliniske retningslinjer ansvarlig for at sikre, at brugeren kan få passende instruktion, således at han eller hun forstår, hvordan og hvornår Prenoxad skal administreres.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for naloxonhydrochloriddihydrat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienterne skal instrueres i korrekt brug af Prenoxad (se pkt. 4.2).

Prenoxad er beregnet til behandling i en nødsituation, og patienten skal rådes til straks at søge lægehjælp. Derfor skal patienter, som har risiko for at få en opioidoverdosis, og/eller andre personer, som kan komme i en situation, hvor han eller hun skal administrere Prenoxad til en patient, der kommer ud for dette, informeres grundigt om de omstændigheder, hvori dette potentielt livreddende lægemiddel bør anvendes.

Prenoxad skal gives med forsigtighed til patienter, som har fået høje doser opioider, eller som er fysisk afhængige af opioider. For hurtig ophævelse af opioidvirkningen kan forårsage abstinenssymptomer hos disse patienter. Der er set hypertension, hjertearytmi, pulmonalt ødem og hjertestop.

Dette gælder også for nyfødte børn af sådanne patienter.

Patienter, som responderer tilfredsstillende på naloxon, skal monitoreres nøje. Virkningen af opioider kan vare længere end virkningen af naloxon, og det kan være nødvendigt med nye injektioner. Naloxon er ikke effektiv ved CNS-depression, som skyldes andre midler end opioider. Ophævelsen af buprenorphin-fremkaldt depression kan være ufuldstændig. Hvis der fås et ufuldstændigt respons, skal vejrtrækningen understøttes mekanisk.

Det er rapporteret, at naloxon forårsager hypotension, hypertension, ventrikulær takykardi, atrieflimmer og pulmonalt ødem. Disse bivirkninger er observeret hos patienter med hjerte-karsygdomme eller patienter, som har brugt medicin med lignende kardiovaskulære bivirkninger. Selvom der ikke er påvist nogen direkte årsagssammenhæng, bør der udvises forsigtighed ved administration af Prenoxad til patienter med hjertesygdom eller til patienter, som tager relativt kardiotoksiske lægemidler, der medfører ventrikulær takykardi, atrieflimmer og hjertestop (f.eks. kokain, methamfetamin, cykliske antidepressiva, kalciumkanalblokkere, betablokkere og digoxin). Se pkt. 4.8.

Prenoxad anvendes til patienter for at ophæve virkningen af en overdosis af opioider, som i sig selv vil have en stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 2 ml dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Ud over administration af Prenoxad er der andre foranstaltninger til genoplivning, som om nødvendigt skal tages i forbindelse med patienter med overdosis af opioider, såsom opretholdelse af frie luftveje, kunstigt åndedræt og hjertemassage.

Nyreinsufficiens/nyresvigt

Prenoxads sikkerhed og virkning hos patienter med nyreinsufficiens/nyresvigt er endnu ikke klarlagt i kliniske studier. Der skal udvises forsigtighed, og patienterne skal monitoreres, når Prenoxad administreres til denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Leversygdom

Prenoxads sikkerhed og virkning hos patienter med en leversygdom er endnu ikke klarlagt i velkontrollerede kliniske studier. I et lille studie med patienter med levercirrose var plasmakoncentrationerne af naloxon ca. seks gange højere end hos patienter uden leversygdom. Administration af naloxon havde en diuretisk virkning hos disse patienter med cirrose. Der skal udvises forsigtighed, når Prenoxad administreres til en patient med leversygdom (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkningen af Prenoxad skyldes interaktion med opioider og opioidagonister. Når Prenoxad administreres til personer, der er afhængige af opioider, kan det hos nogle personer forårsage abstinenssymptomer. Der er forekommet hypertension, hjertearytmi, pulmonalt ødem og hjertestop.

Der er ingen interaktion med barbiturater og beroligende midler, f.eks. benzodiazepiner og antipsykotika, ved en standarddosis af Prenoxad.

Data om interaktioner med alkohol er ikke samstemmende. Hos patienter med blandingsintoksikation med opioider og sedativa eller alkohol kan virkningen af Prenoxad indtræde senere, afhængigt af hvilke stoffer, der er årsag til intoksikationen. Ophævelse af respirationsdepression som følge af buprenorphin kan være begrænset.

Der er indberettet svær hypertension efter administration af naloxon hos patienter med koma på grund af en overdosis af clonidin.

Prenoxad bør administreres med forsigtighed til patienter, herunder nyfødte af mødre, som vides eller formodes at være fysisk afhængige af opioider. I sådanne tilfælde kan hurtig og fuldstændig ophævelse af narkotiske virkninger medføre akut abstinenssyndrom.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Reproduktionsstudier udført med mus og rotter med doser på henholdsvis 4 gange og 8 gange dosen til et menneske på 50 kg, som fik 10 mg daglig (baseret på overfladeareal eller mg/m2), viste ingen negativ indvirkning fra naloxon på fertiliteten.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af naloxon til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Dette lægemiddel må ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt.

Naloxon kan forårsage abstinenssymptomer hos nyfødte spædbørn (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om naloxon udskilles i human mælk, og det er ikke klarlagt, om spædbørn, som ammes, påvirkes af naloxon. Derfor bør amning undgås i de første 24 timer efter behandlingen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Prenoxad anvendes til patienter for at ophæve virkningen af en overdosis af opioider, som i sig selv vil have en stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da virkningen af opioidet kan komme igen (se pkt. 4.4), bør patienterne advares om ikke at færdes i trafikken eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende klassificering af hyppighed anvendes:

* 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)

| **Systemorganklasse** | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  |  |  | Feber2 |
| Immunsystemet |  |  |  |  | Allergiske reaktioner (urticaria, rhinitis, dyspnø, Quinckes ødem), anafylaktisk shock |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  |  |  | Nervøsitet2, rastløshed2, irritabilitet2 |
| Nervesystemet |  | Svimmelhed, hovedpine | Rysten, svedtendens | Krampeanfald3, anspændthed |  |  |
| Hjerte |  | Ventrikulær takykardi1 | Arytmi1, bradykardi1 |  | Atrieflimmer1, hjertestop1 |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension,  hypertension1 |  |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Pulmonalt ødem |  | Snue og nysen2, gaben3 |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkastning | Diarré2, mundtørhed |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  |  |  | Erythema multiforme  Et tilfælde af erythema multiforme forsvandt straks efter naloxon blev seponeret. | Piloerektion2 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | Svaghed2,kuldegys-ninger2 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Postoperative smerter | Hyperventi-lation, irritation af karvæg (efter i.v. administra-tion), lokal irritation og inflamma-tion (efter i.m. admini­stration) |  |  | Dødsfald ved pludselig ophævelse af opioid depression |
| Undersøgelser |  |  |  |  |  | Forhøjet blodtryk ved pludselig ophævelse af opioid depression |

1 Ved anvendelse til pludselig ophævelse af opioid depression (se pkt. 4.4)

2 Symptom på akut abstinenssyndrom, som kan opstå ved pludselig ophævelse af opioidvirkningen hos personer, der er fysisk afhængige af opioider (se pkt. 4.4)

3 Der er set sjældne tilfælde af krampeanfald efter administration af naloxon, men det er imidlertid ikke fastslået, om der er årsagssammenhæng med lægemidlet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering af naloxon hos mennesker.

Voksne patienter: I et studie udviste frivillige og morphinafhængige forsøgspersoner, som fik en enkelt subkutan dosis på 24 mg/70 kg, ingen toksicitet.

I et andet studie fik 36 patienter med akut apopleksi en støddosis på 4 mg/kg (10 mg/m2/min) naloxon umiddelbart efterfulgt af 2 mg/kg/time i 24 timer. Der var nogle få indberetninger om alvorlige bivirkninger: krampeanfald (2 patienter), svær hypertension (1) og hypotension og/eller bradykardi (3).

Ved doser på 2 mg/kg til normale forsøgspersoner er der indberettet nedsat hukommelse.

Pædiatriske patienter: Der er administreret op til 11 doser med 0,2 mg naloxon (2,2 mg) til børn efter overdosering med diphenoxylathydrochlorid med atropinsulfat. Pædiatriske rapporter omfatter et barn på 2½ år, som utilsigtet fik en dosis på 20 mg naloxon, og et barn på 4½ år, som fik 11 doser i løbet af en periode på 12 timer. Ingen af disse børn havde eftervirkninger.

Behandling af patienter: Patienter, som får en overdosis af Prenoxad, skal behandles symptomatisk og monitoreres tæt. Lægen bør kontakte Giftlinjen og få den mest opdaterede information om behandling af patienter.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AB 15. Antidoter.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Naloxon er en kompetitiv antagonist af µ-, δ- og κ-opioidreceptorer. Naloxon er mest potent ved µ-receptoren. Naloxon givet alene har meget lille virkning. Det metaboliseres hurtigt af leveren, og virkningen varer kun 1-2 timer, hvilket er meget kortere tid end de fleste morphinlignende lægemidler. Derfor skal det eventuelt gives gentagne gange, og hvis det gives i højere doser, ophæver det hurtigt virkningen af morphin og andre opioider. Hvis naloxon gives intravenøst, er den indsættende virkning hurtigst og giver en øjeblikkelig virkning, og virkningen er kun lidt langsommere efter intramuskulær injektion, hvor der går ca. 2 minutter. Responset på naloxon var 94 % ved intramuskulær administration og 90 % ved intravenøs administration, men forskellen var ikke signifikant. Subkutan injektion er både langsommere at udføre og langsommere om at udvise en virkning, og intramuskulær injektion er den hyppigst anvendte administrationsvej ved brug uden for hospitalet i offentliggjorte studier. Prenoxad er beregnet til intramuskulær injektion.

Klinisk virkning

I et klinisk studie kom patienter (N=9) med narkotisk opioidoverdosis til bevidsthed umiddelbart efter intravenøs injektion af 0,4-1,2 mg naloxon fordelt på doser over 3 minutter. Der sås en stigning i respirationsfrekvens og -volumen ledsaget af en stigning i systolisk blodtryk og udvidelse af pupillerne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Naloxon absorberes hurtigt efter oral administration, men en høj præsystemisk metabolisme gør denne administrationsvej upålidelig. Hos raske forsøgspersoner (n=6) udviste intramuskulær naloxon en relativ biotilgængelighed på 35 % sammenlignet med intravenøs administration.

Fordeling

Naloxon er i høj grad lipidopløseligt og fordeles dermed hurtigt i kroppen med et fordelingsvolumen på 5,1 kg/1. Der forekommer høje koncentrationer i hjerne, nyre, lunge, hjerte og skeletmuskulatur. Hjerne/serum-forholdet estimeres at være 1,5-4,6, ca. 15 gange det, der ses for morphin. Koncentrationerne af naloxon i centralnervesystemet er kortvarige, da der foregår en hurtig omfordeling, og dette kan være grunden til den korte virkningsvarighed. Ca. 50 % af naloxon er bundet til plasmaproteiner, fortrinsvis albumin.

Biotransformation

Når naloxon når leveren, gennemgår det omfattende biotransformation, og næsten intet af det udskilte lægemiddel forbliver uforandret. Naloxon metaboliseres i leveren, primært ved glucuronidkonjugering, hvor naloxon-3-glucoronid er hovedmetabolitten.

Elimination

Metabolitterne udskilles for størstedelen i urinen, hvor 70 % af dosen genfindes i løbet af 72 timer. Hos nyfødte er eliminationshalveringstiden forlænget på grund af nedsat hepatisk metabolisme. Plasmahalveringstiden er 1-2 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

Naloxon var svagt positiv i Ames mutagenicitets- og *in vitro*-kromosomafvigelsestests i humane lymfocytter og negativ i *in vitro*-HGPRT-mutagenicitetsanalysen af V79-celler fra kinesiske hamstere og i et *in vivo*-kromosomafvigelsesstudie med knoglemarv hos rotter.

Der er endnu ikke udført studier til bestemmelse af naloxons karcinogene potentiale.

Der er rapporteret om dosisafhængige forandringer i hastigheden af postnatal udvikling af neuroadfærd og abnorme cerebrale fund hos rotter efter eksponering *in utero*. Derudover er der beskrevet en stigning i neonatal mortalitet og reduceret legemsvægt efter eksponering i den sene drægtighedsperiode hos rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Fortyndet saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

Nitrogen

**6.2 Uforligeligheder**

Det frarådes at blande naloxon med lægemidler, som indeholder bisulfit, metabisulfit, langkædede anioner med høj molekylvægt eller alkaliske opløsninger.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar injektionssprøjten i plastæsken for at beskytte mod lys.

Opbevares i den originale beholder.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 ml fyldt injektionssprøjte (Type I glas) med en stempelprop (chlorbutyl).

Pakningsstørrelser: To stk. 23G x 1¼" kanyler.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kassér eventuelt ubrugt opløsning umiddelbart efter anvendelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf (inklusive kanyler) skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ethypharm

194, Bureaux de Ia Colline,

Bâtiment D 92213,

Saint-Cloud Cedex

Frankrig

**Repræsentant**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55220

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. marts 2019