

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NALOXONE WZF POLFA 400 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje naloxoni hydrochloridum 400 µg ve formě naloxoni hydrochloridum dihydricum.

Jedna ampulka obsahuje naloxoni hydrochloridum 400 µg.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 3,36 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVA FORMA

Injekční roztok

Čirá, bezbarvá kapalina bez mechanických nečistot

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Intoxikace opioidy.

Probuzení z anestezie vyvolané opioidy (po provedení celkové anestezie použitím opioidních analgetik).

Zrušení útlumu dýchacího centra novorozenců vyvolaného podáním opioidních analgetik rodiče při porodu.

Diferenciální diagnostika při podezření na otravu opioidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka naloxonu i cesta podání závisí na stavu pacienta a na druhu a množství podaného opioidu.

Intoxikace opioidy

Dospělí

Obvykle se intravenózně aplikuje počáteční dávka 400 až 2 000 µg. Podle potřeby je možno intravenózní dávku opakovat každé 2–3 minuty až do návratu vědomí a vyrovnaného pravidelného dýchání. Pokud po podání 10 mg nedojde k alespoň dočasnému zlepšení dýchání a návratu vědomí, příčinou těchto příznaků pravděpodobně není předávkování opioidy.

Přípravek je možno podávat také intramuskulárně a subkutánně. V život ohrožujících stavech se přípravek podává intravenózně.

Děti

Obvykle se intravenózně podává úvodní jednorázová dávka 10 µg/kg tělesné hmotnosti.

Pokud je třeba, je možné podat dalších 100 µg/kg tělesné hmotnosti.

Není-li možné podat naloxon intravenózně, je možné jej aplikovat intramuskulárně nebo subkutánně v rozdělených dávkách.

Probuzení z anestezie vyvolané opioidy (po provedení celkové anestezie použitím opioidních analgetik)

Dospělí

Obvykle se podává 100–200 µg intravenózně, tj. 1,5–3 µg na 1 kg tělesné hmotnosti.

V některých případech, zvláště pokud byl použit opioid s déletrvajícím účinkem, může být nutné intramuskulární podání opakované dávky naloxonu během 1–2 hodin.

Lék je možno podat také v intravenózní infuzi.

Děti

Podává se intravenózně v dávce 10 µg/kg tělesné hmotnosti. Pokud je třeba, je možné podat dalších 100 µg/kg tělesné hmotnosti.

Není-li možno podat naloxon intravenózně, je možné jej aplikovat intramuskulárně nebo subkutánně v rozdělených dávkách.

Lék je možno podat také v intravenózní infuzi.

Zrušení útlumu dýchacího centra novorozenců vyvolaného podáním opioidních analgetik rodiče při porodu

Novorozenci

V případě apnoe je třeba před podáním naloxonu prověřit průchodnost dýchacích cest.

Intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně podat dávku 10 µg/kg tělesné hmotnosti.

Podle potřeby je možno dávku opakovat po 2–3 minutách.

Naloxon je také možné podat intramuskulárně v jednorázové dávce 200 µg (což je zhruba 60 µg/kg tělesné hmotnosti).

Diferenciální diagnostika při podezření na otravu opioidy

Intravenózní podání dávky 0,5 µg/kg tělesné hmotnosti umožní zjistit, zda zástava nebo útlum dechu, obtíže s močením nebo retence moči nejsou způsobeny opioidy. Poté je možné dávku naloxonu postupně zvyšovat. Čímž se zabrání podání příliš vysokých dávek.

Vysoké dávky zruší kompletně účinek opioidu včetně jeho analgetického působení a mohou také vyvolat podráždění sympatiku a kardiovaskulárního systému.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Injekční roztok přípravku Naloxone WZF Polfa má být pacientům s poruchou funkce ledvin podáván s opatrností (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Injekční roztok přípravku Naloxone WZF Polfa má být pacientům s poruchou funkce jater podáván s opatrností (viz bod 4.4).

Starší pacienti (> 65 let)

Injekční roztok přípravku Naloxone WZF Polfa má být starším pacientům podáván s opatrností, protože u této skupiny se častěji vyskytují kardiovaskulární, ledvinová a jaterní onemocnění (viz bod 4.4).

Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní podání.

Návod k nařazení přípravku v případě jeho intravenózní aplikace je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Naloxon se musí podávat s opatrností pacientům, kteří dostali velké dávky opioidů nebo osobám fyzicky závislým na opioidech. Příliš náhlé zrušení účinků opioidu může u takových pacientů způsobit akutní abstinenci syndrom. Byly popsány hypertenze, srdeční arytmie, plicní edém a srdeční zástava. To se týká také novorozenců takových pacientů.

Známky a příznaky z vysazení opioidu u fyzicky závislých osob zahrnují nejenom pouze následující: nauzeu, zvracení, průjem, slabost, tachykardii, zvýšený krevní tlak, horečku, výtok sekretu z nosu, kýchání, piloerecti, pocení, zívání, nervozitu, úzkost, neklid, podrážděnost, chvění, třes, křečovitě bolesti břicha, bolest v různých částech těla. U novorozenců může vysazení opioidů také zahrnovat: křeče, nadměrný pláč, zesílení reflexů.

Bylo hlášeno, že naloxon-hydrochlorid indukuje hypotenzi, hypertenzi, komorovou tachykardii, fibrilaci a plicní edém. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány pooperačně nejčastěji u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů, kteří užívali léky s podobnými kardiovaskulárními nežádoucími účinky. Ačkoli nebyly pozorovány žádné přímé příčinné souvislosti, je nutná opatrnost při podávání naloxonu injekčního roztoku pacientům s onemocněním srdce nebo pacientům užívajícím relativně kardiotoxické léky způsobujícími komorovou tachykardii, fibrilaci a srdeční zástavu (např. kokain, metamfetamin, cyklická antidepresiva, blokátory kalciových kanálů, betablokátory, digoxin). Viz bod 4.8.

Pacienti, kteří reagují uspokojivě na naloxon-hydrochlorid, musí být pečlivě monitorováni. Doba působení naloxonu může být kratší než doba účinku opioidů, proto existuje riziko návratu dechového útlumu. Může být nutné podání dalších dávek přípravku.

Naloxon je neúčinný při léčbě dechového útlumu vyvolaného neopioidními přípravky. Zrušení dechového útlumu vyvolaného podáním buprenorfinu může být neúplné. Pokud je odpověď na podání přípravku nedostatečná, je nutno použít mechanickou ventilaci.

Po použití opioidů během operace by nemělo být používáno zvýšené dávkování naloxon-hydrochloridu, protože může způsobit rozrušení, zvýšení krevního tlaku a klinicky významné zrušení analgésie. Zrušení účinku opioidů, kterého je dosaženo příliš rychle, může indukovat nevolnost, zvracení, pocení nebo tachykardii.

Během použití naloxonu by měla být dále zajištěno udržení volných dýchacích cest, možnost léčby kyslíkem a resuscitace a rovněž přístup ke kardiovaskulárnímu a respiračnímu resuscitačnímu vybavení. Umělá ventilace, srdeční masáž a vasopresorické látky by měly být použity, pokud je to nezbytné při léčbě akutní intoxikace.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost naloxonu injekčního roztoku u pacientů s renální insuficiencí/renálním selháním nebyla v klinických studiích stanovena. Je nutná opatrnost a musí být prováděno monitorování při podávání naloxonu injekčního roztoku u této populace pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost naloxonu injekčního roztoku u pacientů s onemocněním jater nebyla stanovena v dobře kontrolovaných klinických studiích. V jedné malé studii u pacientů s jaterní cirhózou byly plazmatické koncentrace naloxonu přibližně šestkrát vyšší než u pacientů bez onemocnění jater. Podávání naloxonu injekčního roztoku mělo u těchto pacientů s cirhózou diuretický účinek. Opatrnost je nutná při podávání naloxonu injekčního roztoku pacientům s onemocněním jater.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,36 mg sodíku v 1ml ampulce, což odpovídá 0,17 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 84 mg sodíku v maximální denní dávce 10 mg naloxon-hydrochloridu (25 ml), což odpovídá 4,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek musí být před podáním naředěn (viz bod 6.6). Při výpočtu celkového obsahu sodíku v připraveném ředění je třeba vzít v úvahu jakýkoli sodík přítomný v rozpouštědle. Podrobné informace o obsahu sodíku v rozpouštědle naleznete v informacích o přípravku poskytnutých výrobcem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek naloxon-hydrochloridu je dán interakcí s opioidy a agonisty opioidů. Je-li podáván jedincům závislým na opioidech, může u některých z nich podávání naloxon-hydrochloridu vyvolat výrazné abstinenční příznaky. Byly popsány hypertenze, srdeční arytmie, plicní edém a srdeční zástava. Naloxon je třeba s opatrností podávat pacientům, u nichž je jistota nebo podezření, že jsou fyzicky závislí na opioidech, jakož i novorozencům, jejichž matky mají závislost na opioidech v anamnéze.

Při standardní dávce naloxon-hydrochloridu nedochází k žádným interakcím s barbituráty a trankvilizéry.

Data o interakci s alkoholem nejsou shodná. U pacientů s intoxikací více látkami v důsledku užití opioidů a sedativ nebo alkoholu je v závislosti na příčině intoxikace možné pozorovat méně rychlý výsledek po podání naloxon-hydrochloridu.

Při podávání naloxon-hydrochloridu pacientům, kteří dostali buprenorfin jako analgetikum může být obnovena kompletní analgésie. Předpokládá se, že tento účinek je důsledkem křivky buprenorfinu ve tvaru oblouku se snižující se analgezií v případě vyšších dávek. Zrušení respirační deprese způsobené buprenorfinem je však omezené.

Při podání naloxon-hydrochloridu v případech kómatu v důsledku předávkování klonidinem byla hlášena závažná hypertenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o účinku na těhotenství pro naloxon-hydrochlorid jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Přípravek je možno použít u těhotných žen výhradně v případě nezbytné nutnosti.

Naloxon-hydrochlorid může způsobit abstinenční příznaky u novorozenců (viz bod 4.4), protože závislost matky může být provázena závislostí plodu. V takovém případě je nutné monitorování novorozence z hlediska dechové frekvence a příznaků vysazení opioidů.

Kojení

Není známo, zda naloxon proniká do mateřského mléka a nebylo stanoveno, zda naloxon-hydrochlorid působí na kojené novorozence. Proto by kojení nemělo být prováděno po dobu 24 hodin po léčbě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří dostali naloxon-hydrochlorid pro zrušení účinku opioidů, by měli být upozorněni, aby neřídili vozidla, neobsluhovali stroje nebo se neúčastnili aktivit, které vyžadují tělesnou nebo duševní námahu po dobu minimálně 24 hodin, protože se účinky opioidů mohou vrátit.

4.8 Nežádoucí účinky

Používá se následující terminologie pro frekvenci: velmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$, $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; velmi vzácné: $< 1/10\,000$; není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergické reakce (kopřivka, rinitida, dušnost, Quinckeho edém), anafylaktický šok.

Psychiatrické poruchy

Není známo: nervozita, úzkost, podrážděnost, agitovanost.

Nervozita, neklid, podrážděnost a agitovanost se vyskytovaly u osob fyzicky závislých na opioidech po náhlém zrušení účinku opioidů a byly součástí akutního abstinenčního syndromu.

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, bolest hlavy.

Méně časté: třes, pocení.

Vzácné: křeče, napětí.

Křeče se vyskytovaly vzácně po podání naloxon-hydrochloridu; příčinná souvislost s lékem však nebyla stanovena. Vyšší než doporučené dávkování po operaci může vést k napětí.

Není známo: parestézie, piloerectio, encefalopatie.

Encefalopatie byla někdy zaznamenána v pooperačním období a v případě náhlého zrušení účinku opioidů jako následek těžkých poruch kardiovaskulárního a dýchacího systému.

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie.

Méně časté: arytmie, bradykardie.

Velmi vzácné: fibrilace, srdeční zástava.

Cévní poruchy

Časté: hypotenze, hypertenze.

Hypotenze, hypertenze a srdeční arytmie (včetně komorové tachykardie a fibrilace) se také vyskytovaly během pooperačního použití naloxon-hydrochloridu. Nežádoucí kardiovaskulární účinky se vyskytovaly nejčastěji po operaci u pacientů se stávajícím kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů, kteří dostávali jiné léky, které vedou k podobným nežádoucím kardiovaskulárním účinkům.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: edém plic.

Edém plic se také vyskytl u pacientů při pooperačním použití naloxon-hydrochloridu.

Není známo: sekrece z nosu, kýchání, dušnost.

Sekrece z nosu a kýchání se vyskytly u osob, které byly fyzicky závislé na opioidech po náhlém zrušení účinku opioidů a byly součástí akutního abstinenčního syndromu.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea.

Časté: zvracení.

Méně časté: průjem, sucho v ústech.

Průjem se vyskytl u osob fyzicky závislých na opioidech po náhlém zrušení účinku opioidů a byl součástí akutního abstinenčního syndromu.

Nauzea a zvracení byly zaznamenány u pacientů po operaci, kteří dostávali vyšší než doporučené dávky. Příčinná souvislost však nebyla stanovena a příznaky mohou být známkami příliš rychlého antagonismu účinku opioidu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: erythema multiforme.

Jeden případ erythema multiforme odezněl rychle po ukončení podávání naloxon-hydrochloridu.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: pooperační bolest.

Vyšší než doporučené dávky použité po operaci mohou vést ke znovuobjevení bolesti.

Méně časté: hyperventilace, podráždění stěny cév (po intravenózním podání); lokální podráždění a zánět (po intramuskulárním podání).

Rychlé zrušení účinku opioidů může indukovat hyperventilaci.

Není známo: bolesti v různých částech těla, křečovitě bolesti břicha, horečka, zívání, slabost, nadměrný pláč a zesílení reflexů.

Křeče, nadměrný pláč a zesílení reflexů bylo zaznamenáno u novorozenců po vysazení opioidů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování po použití naloxonu.

Vzhledem k indikaci a širokému terapeutickému rozpětí se předávkování neočekává. Jednotlivá intravenózní dávka 10 mg naloxon-hydrochloridu byla tolerována bez jakýchkoli nežádoucích účinků nebo změn laboratorních hodnot. Vyšší než terapeutické dávky při pooperačním použití mohou vést k znovuobjevení bolesti a napětí.

Po podání nadbytečně velké dávky byly pozorovány projevy nauzey, zvracení, zimnice a hyperventilace. Tyto případné projevy je třeba léčit symptomaticky (v podmínkách intenzivní péče).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidota, ATC kód: V03AB15

Naloxon-hydrochlorid, polosyntetický morfinový derivát (N-allyl-nor-oxymorfon), je specifický opioidní antagonist, který působí kompetitivně na opioidních receptorech. To odhaluje velmi vysokou afinitu k opioidním receptorům, a proto vytěsňuje jak opioidní agonisty, tak částečné antagonisty, jako je například pentazocin ale i nalorfin. Naloxon-hydrochlorid nepůsobí proti centrálnímu útlumu způsobenému hypnotiky nebo jinými neopiodními látkami a nemá „agonistické“ nebo morfinu podobné vlastnosti charakteristické pro jiné antagonisty opioidů. Dokonce i vysoké dávky léku (10krát vyšší než je obvyklá terapeutická dávka) vyvolávají nevýznamnou analgezií, pouze mírnou ospalost a žádný respirační útlum, psychomimetické účinky, změny v krevním oběhu nebo miózu. Při chybění opioidních nebo agonistických účinků jiných opioidních antagonistů nevykazuje v podstatě žádnou farmakologickou aktivitu. Vzhledem k tomu, že naloxon-hydrochlorid nezhoršuje na rozdíl od nalorfinu respirační útlum způsobený jinými látkami, může být proto také používán pro diferenciální diagnostiku.

Nebylo prokázáno, že naloxon-hydrochlorid vede k toleranci nebo způsobuje fyzickou nebo mentální závislost.

V případě závislosti na opioidech zvýší podání naloxon-hydrochloridu příznaky fyzické závislosti. Při nitrožilním podání bude farmakologický účinek naloxon-hydrochloridu obvykle zřejmý během dvou minut. Doba trvání antagonistického účinku závisí na dávce, ale obecně se pohybuje v rozmezí 1–4 hodiny. Potřeba opakovaných dávek závisí na množství, typu a cestě podávání opioidu, který má být antagonistizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Naloxon-hydrochlorid se rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu, ale podléhá značnému metabolismu prvního průchodu a po perorálním podání je rychle inaktivován. I když je lék účinný orálně, jsou pro kompletní antagonismus účinku opioidů nutné dávky mnohem větší, než které jsou vyžadovány pro parenterální podání. Proto je naloxon podáván parenterálně.

Distribuce

Po parenterálním podání se naloxon rychle distribuuje v tělesných tkáních a tekutinách, zvláště v mozku, protože je vysoce lipofilní. U dospělých lidí byl hlášen distribuční objem v rovnovážném stavu asi 2 l/kg. Vazba na proteiny se pohybuje v rozmezí od 32 do 45 %. Naloxon-hydrochlorid prochází rychle placentou; není však známo, zda naloxon-hydrochlorid přechází do mateřského mléka.

Biotransformace

Naloxon-hydrochlorid je rychle metabolizován v játrech, především konjugací s kyselinou glukuronovou, a následně je vylučován močí.

Eliminace

Po parenterálním podání má naloxon-hydrochlorid krátký biologický poločas přibližně 1–1,5 hodiny. Plazmatický biologický poločas u novorozenců je přibližně 3 hodiny. Celková clearance je 22 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje na základě konvenčních studií akutní toxicity a toxicity po opakovaných dávkách neodhalily zvláštní riziko pro člověka.

Naloxon-hydrochlorid byl slabě pozitivní v Amesově testu mutagenity a v *in vitro* testech aberace humánních lymfocytárních chromosomů a byl negativní v *in vitro* testu mutagenicity u V79 buněk HGPR1 čínské křečka a v *in vivo* testu chromosomální aberace buněk kostní dřeně u potkanů.

Studie hodnotící karcinogenní potenciál naloxon-hydrochloridu nebyly dosud provedeny.

Studie vlivu na fertilitu provedené u myši a potkanů, kterým se podávala dávka 50krát vyšší než dávka obvykle užívaná u lidí (10 mg denně) neprokázaly poruchy fertility, přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na vývoj embrya, plodu, průběh březosti a vývoj v období perinatálním a postnatálním.

Změny rychlosti postnatálního neurobehaviorálního vývoje a abnormální mozkové nálezy závislé na dávce byly hlášeny u potkanů po expozici v děloze. Kromě toho, bylo popsáno zvýšení neonatální mortality a snížení tělesné hmotnosti po expozici během pozdní březosti u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková 10% (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Naloxone WZF Polfa se nesmí podávat v infuzi současně s jinými léky.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření přípravek okamžitě spotřebujte.
Po rekonstituci naředěný přípravek okamžitě spotřebujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky pro uchovávání naředěného přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla, krabička

10 ampulek o obsahu 1 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek se podává intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně, nebo v intravenózní infuzi po předchozím naředění.

Pouze pro jednorázové podání. Část obsahu nepoužitá okamžitě po otevření musí být zlikvidována.

V případě intravenózní infuze se roztok naředí v 0,9% roztoku NaCl nebo 5% roztoku glukózy následujícím způsobem: 2 000 µg (5 ml roztoku o koncentraci naloxonu 400 µg/ml) v 500 ml rozpouštědla. Takto získaný roztok obsahuje 4 µg naloxonu v 1 ml.
Roztok se musí připravit těsně před podáním. Nespotřebovaný roztok pro infuzi musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24
01-207 Warszawa
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

19/228/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.10. 1990

Datum posledního prodloužení registrace: 28.11.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 2. 2020