

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Naloxone Accord 0,4 mg/ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,4 mg naloxon-hydrochloridu (jako dihydrátu naloxon-hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVA FORMA

Injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý a bezbarvý roztok, prakticky bez částic, pH 3,1 až 4,5 a osmolalita 250 až 350 mosmol/mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Úplný nebo částečný útlum CNS a zejména respirační deprese způsobené přírodními nebo syntetickými opioidy.
- Diagnóza podezření na akutní předávkování opioidy nebo intoxikaci.
- Úplný nebo částečný respirační deprese a jiné deprese CNS u novorozenců, jejichž matkám byly podány opioidy.

Přípravek Naloxone Accord předplněná injekční stříkačka se nemá podávat kojencům s tělesnou hmotností méně než 4 kg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčivý přípravek může být podáván intravenózně (i.v.) nebo intramuskulárně (i.m.) nebo může být podán intravenózní infuzí.

Přípravek Naloxone Accord má být podáván pouze zdravotnickým pracovníkem.

Inkompatibility a pokyny k ředění přípravku před podáním viz body 6.2 a 6.6.

Intramuskulární podání přípravku Naloxone Accord má být použito pouze v případech, kdy není možné intravenózní podání.

Nejrychlejšího účinku se dosahuje intravenózním podáním, a proto se tento způsob podání doporučuje v akutních případech.

Když je naloxon podáván intramuskulárně, je nutné si uvědomit, že nástup účinku je pomalejší než po podání intravenózní injekce; avšak intramuskulární podání má delší účinnost než intravenózní. Doba trvání účinku závisí na dávce a způsobu podání naloxon-hydrochloridu a je v rozmezí od 45 minut do

4 hodin.

Dále je třeba zvážit, že intramuskulární dávky jsou obecně vyšší než intravenózní dávky a že dávkování musí být přizpůsobeno pacientovi.

Je možné, že některé opioidy účinkují déle než naloxon-hydrochlorid (např. dextropropoxyfen, dihydrokodein, methadon), proto musí být pacienti pod neustálým dohledem a v případě potřeby musí být podány opakované dávky.

Úplný nebo částečný útlum CNS a zejména respirační deprese způsobené přírodními nebo syntetickými opioidy:

Dospělí

Dávkování se stanoví pro konkrétního pacienta, aby se dosáhlo optimální respirační odpovědi při zachování adekvátní analgezie. Intravenózní injekce 0,1–0,2 mg naloxon-hydrochloridu (přibližně 1,5–3 mikrogramů/kg) je obvykle dostačující. Je-li to nutné, další intravenózní injekce 0,1 mg naloxon-hydrochloridu mohou být podávány ve dvouminutových intervalech, až do dosažení uspokojivého stavu respirace a vědomí. V závislosti na typu léčivé látky, která má být antagonistována (krátkodobý účinek nebo pomalé uvolňování), na množství, které bylo podáno, a na době a způsobu podávání, může být znovu zapotřebí další injekce během 1–2 hodin. Přípravek Naloxon Accord může být alternativně podáván jako intravenózní infuze.

Infuze

Doba trvání účinku některých opioidů je delší než intravenózního bolusu naloxon-hydrochloridu. Proto v situacích, kdy je známo, že je deprese indukována těmito látkami nebo existuje důvodné podezření, má být naloxon-hydrochlorid podáván jako kontinuální infuze. Rychlost infuze se stanoví podle individuálního pacienta, v závislosti na jeho reakci na intravenózní bolus a intravenózní infuzi. Použití kontinuální intravenózní infuze má být pečlivě zváženo a v případě potřeby má být použita respirační pomoc.

Pediatrická populace

Zpočátku se má podat intravenózně 0,01–0,02 mg naloxon-hydrochloridu na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2–3 minut, dokud není dosaženo uspokojivého dýchání a vědomí. V závislosti na reakci pacienta a na dávce a trvání účinku podávaného opioidu mohou být potřebné další dávky v intervalech 1–2 hodiny.

Přípravek Naloxone Accord se nemá podávat kojencům s tělesnou hmotností méně než 4 kg.

Diagnóza podezření na akutní předávkování opioidy nebo intoxikaci

Dospělí

Počáteční dávka je obvykle 0,4–2 mg naloxon-hydrochloridu intravenózně. Není-li dosaženo požadovaného zlepšení respirační deprese ihned po intravenózním podání, injekce mohou být opakovány v intervalech 2–3 minuty. Přípravek Naloxone Accord může být rovněž podáván intramuskulárně (počáteční dávka je obvykle 0,4–2 mg), pokud není možné intravenózní podání. Pokud po 10 mg naloxon-hydrochloridu nedojde k významnému zlepšení, naznačuje to, že deprese je zcela nebo částečně způsobena jinými patologickými stavy nebo jinými léčivými látkami než opioidy.

Pediatrická populace

Obvyklá počáteční dávka je 0,01 mg naloxon-hydrochloridu na kg intravenózně. Pokud není dosaženo uspokojivé klinické odpovědi, může být podána další injekce 0,1 mg/kg. V závislosti na konkrétním pacientovi může být nutné podat intravenózní infuzi. Pokud intravenózní podání není možné, naloxon-hydrochlorid může být podán také intramuskulárně v několika dílčích dávkách (počáteční dávka 0,01 mg/kg).

Přípravek Naloxone Accord se nemá podávat kojencům s tělesnou hmotností méně než 4 kg.

Úplná nebo částečná reverze respirační deprese nebo jiné deprese CNS u novorozenců, jejichž matkám byly podány opioidy

Obvyklá dávka je 0,01 mg naloxon-hydrochloridu na kg intravenózně. Pokud se respirační funkce v této dávce nevrátí na uspokojivou úroveň, lze injekci opakovat v 2–3minutových intervalech. Pokud intravenózní podání není možné, naloxon-hydrochlorid může být také podán intramuskulárně (počáteční dávka 0,01 mg/kg).

Starší pacienti

U starších pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo u těch, kteří dostávají

léky s potenciálně kardiotoxickým účinkem, má být přípravek Naloxone Accord podáván s opatrností, protože po podání naloxon-hydrochloridu se u pacientů po operaci vyskytly závažné nežádoucí kardiovaskulární účinky, jako je ventrikulární tachykardie a fibrilace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na naloxon-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Naloxone Accord musí být podáván s opatrností pacientům, kteří dostali vysoké dávky opioidů nebo jsou fyzicky závislí na opioidech. Příliš rychlá reverze 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 a dětí takových pacientek.

Pacienti, kteří reagují uspokojivě na naloxon-hydrochlorid, musí být pečlivě sledováni. Účinek opioidů může být delší než účinek naloxon-hydrochloridu a může být nezbytné podání další dávky.

Naloxon-hydrochlorid je neúčinný při centrální depresi způsobené jinými látkami než opioidy. Reverze respirační deprese vyvolané podáním buprenorfinu může být neúplná. Pokud je odpověď na podání přípravku nedostatečná, je nutno použít mechanickou ventilaci.

Po použití opioidů během operace je třeba se vyvarovat podání nadměrné dávky naloxon-hydrochloridu, protože může způsobit excitaci, zvýšení krevního tlaku a klinicky významnou reverzi analgezie. Reverze účinků opioidů, které je dosaženo příliš rychle, může indukovat nauzeu, zvracení, pocení nebo tachykardii.

Bylo hlášeno, že naloxon-hydrochlorid vyvolává hypotenzi, hypertenzi, ventrikulární tachykardii, fibrilaci a plicní edém. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány po operaci u pacientů s kardiovaskulárními chorobami nebo u těch, kteří užívali léky s podobnými kardiovaskulárními nežádoucími účinky. Ačkoli nebyly prokázány žádné přímé kauzální vztahy, je nutná opatrnost při podávání přípravku Naloxone Accord pacientům se srdečními onemocněními nebo u pacientů, kteří užívají léky s relativně kardiotoxickým účinkem, způsobující ventrikulární tachykardii, fibrilaci a srdeční zástavu (např. kokain, metamfetamin, cyklická antidepresiva, blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory, digoxin). Viz bod 4.8.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml (0,4 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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.

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

Data o interakci s alkoholem nejsou jednoznačná. U pacientů s intoxikací více látkami v důsledku použití 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 analgezie. Předpokládá se, že tento účinek je výsledkem obloukovité křivky závislosti odpovědi na dávce buprenorfinu s klesající analgezií v případě vyšších dávek. Reverze 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

Klinická data o účinku naloxon-hydrochloridu na těhotenství jsou omezená. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Přípravek nemá být použit u těhotných žen, pokud to není nezbytně nutné. Naloxon-hydrochlorid může způsobit abstinenční příznaky u novorozenců (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda naloxon-hydrochlorid proniká do mateřského mléka a nebylo stanoveno, zda naloxon-hydrochlorid působí na kojené dítě. Proto se po dobu 24 hodin po léčbě nemá kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří dostali naloxon-hydrochlorid k reverzi účinku opioidů, mají být upozorněni, aby se neúčastnili silničního provozu, neobsluhovali stroje a neúčastnili se jiných aktivit, které vyžadují tělesnou nebo duševní námahu po dobu následujících minimálně 24 hodin, protože se účinky opioidů mohou vrátit.

4.8 Nežádoucí účinky

Je použita následující terminologie pro frekvence:

velmi časté: $\geq 1/10$;

časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$;

méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$;

vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$;

velmi vzácné: $< 1/10\ 000$;

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, bolest hlavy

Méně časté: třes, pocení

Vzácné: křeče, tenze

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

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie

Méně časté: arytmie, bradykardie

Velmi vzácné: fibrilace, srdeční zástava

Cévní poruchy

Časté: hypotenze, hypertenze

Hypotenze, hypertenze a srdeční arytmie (zahrnující komorovou tachykardii a fibrilaci) 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.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení

Méně časté: průjem, sucho v ústech

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 tkáně

Velmi vzácné: erythema multiforme

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: pooperační bolest

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

Vyšší než doporučené dávky použité po operaci mohou vést ke znovuobjevení bolesti. Rychlá reverze účinku opioidů může indukovat hyperventilaci.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidota.

ATC kód: V03AB15

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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 neopioindními 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 analgezii, pouze mírnou ospalost a žádnou respirační depresi, psychomimetické účinky, změny v krevním oběhu nebo miózu.

Při absenci 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 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 symptomy fyzické závislosti. Při intravenózním podání bude farmakologický účinek naloxon-hydrochloridu obvykle zjevný 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 podání opioиду, který má být antagonistován.

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 perorálně, jsou pro kompletní antagonismus účinku opioidů nutné dávky mnohem větší, než které jsou vyžadovány pro parenterální podání. Proto je naloxon-hydrochlorid podáván parenterálně.

Distribuce

Po parenterálním podání se naloxon-hydrochlorid rychle distribuuje do tělesných tkání a tekutin, zvláště do mozku, protože je vysoce lipofilní. U dospělých osob 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 snadno 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 opakovaném podávání neodhalily zvláštní riziko pro člověka.

Naloxon-hydrochlorid byl slabě pozitivní v Amesově testu mutagenity a v *in vitro* testech aberace humánních lymfocytárních chromozomů a byl negativní v *in vitro* testu mutagenity u V79 buněk HGPRT křečička čínského a v *in vivo* testu chromozomální aberace buněk kostní dřeně u potkanů.

Studie hodnotící karcinogenní potenciál naloxon-hydrochloridu nebyly dosud provedeny.

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
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Doporučuje se infuze naloxonu nemísit s přípravky obsahujícími hydrogensířičitan nebo disiřičitan, anionty s dlouhým řetězcem nebo vysokou molekulovou hmotností nebo s alkalickými roztoky.

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční stříkačka
2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření
Po prvním otevření musí být léčivý přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění
Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 36 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska je třeba naředěné roztoky použít okamžitě. Pokud se nepoužijí okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud nebylo ředění provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte injekční stříkačky ve šroubovací nádobě, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1ml předplněná injekční stříkačka z čírého skla s krytem hrotu, pístovou zátkou (šedá brombutylová pryžová zátku) a pístem (polypropylen). Na válci injekční stříkačky jsou rysky po 0,1 ml.

Předplněná injekční stříkačka je dodávána s jehlou (23 G; 30 mm), zabalenou v krabičce (šroubovací nádobě).

Velikosti balení: jedna předplněná injekční stříkačka a jedna jehla.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok ihned po použití zlikvidujte. Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pro intravenózní infuzi se přípravek Naloxone Accord naředí 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy. Pět předplněných injekčních stříkaček přípravku Naloxone Accord (2 mg) na 500 ml rozpouštědla poskytuje koncentraci 4 mikrogramy/ml.

Před použitím vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek. Používejte pouze číré a bezbarvé roztoky prakticky bez částic.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

19/133/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 5. 2023
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 5. 2023