

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FORVEL 0,4 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 0,4 mg naloxon-hydrochloridu (jako dihydrát naloxon-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 3,38 mg (0,15 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý bezbarvý nebo téměř bezbarvý roztok.

pH: 3,0–4,0

Osmolalita: 270–310 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 útlum nebo jiné deprese CNS u novorozenců, jejichž matkám byly podány opioidy

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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 až 0,2 mg naloxon-hydrochloridu (přibližně 1,5–3 µg/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 antagonizována (krátkodobý účinek nebo pomalé uvolňování), na množství, které bylo podáno, a na času a způsobu podávání, může být znovu zapotřebí další injekce během 1 až 2 hodin. Naloxon může být alternativně podáván jako intravenózní infuze.

Infuze

Doba trvání účinku některých opioidů je delší než intravenózního bolusu naloxonu. 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 jeho reakci na intravenózní infuzi. Použití kontinuální intravenózní infuze má být pečlivě zváženo a v případě potřeby má být použita respirační pomoc.

Děti

Zpočátku se má podat intravenózně 0,01 až 0,02 mg naloxon-hydrochloridu na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2–3 minut, dokud se nedosáhne 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 až 2 hodiny.

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.

Naloxon-hydrochlorid 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 výraznému zlepšení, naznačuje to, že deprese je zcela nebo částečně způsobena jinými patologickými stavy nebo jinými účinnými látkami než opioidy.

Děti

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, rozděleně do několika dávek, podán také intramuskulárně (počáteční dávka 0,01 mg/kg).

Úplný nebo částečný respirační útlum 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 až 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 potenciálně kardiotoxické léky, musí být naloxon-hydrochlorid podáván s opatrností, protože po podání naloxon-hydrochloridu se u postoperativních pacientů vyskytly závažné nežádoucí kardiovaskulární účinky, jako je ventrikulární tachykardie a fibrilace.

Způsob podání

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

Intramuskulární podání naloxon-hydrochloridu má být použito pouze v případech, kdy intravenózní podání není možné.

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

Když je naloxon podáván intramuskulárně, je nutné si uvědomit, že nástup účinku je pomalejší než po podání intravenózní injekce. Nicméně intramuskulární podání má delší účinnost než intravenózní.

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.

Pro inkompatibility a pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz body 6.2 a 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-hydrochlorid musí být podáván s opatrností pacientům, kteří dostali vysoké dávky opioidů nebo jsou fyzicky závislí na opioidech. Příliš rychlé 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 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. 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 je třeba se vyvarovat podání nadměrné dávky naloxon-hydrochloridu, protože může způsobit excitaci, zvýšení krevního tlaku a klinicky významné zrušení analgezie. Zrušení účinku opioidů, kterého je dosaženo příliš rychle, může indukovat nauzea, 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 vztahy, je nutná opatrnost při podávání naloxonu pacientům se srdečními onemocněními nebo u pacientů, kteří užívají relativně kardiotoxické léky 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) na 1 ml, tj. v podstatě je „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 abstinenci příznaky. Byly popsány hypertenze, srdeční arytmie, plicní edém a srdeční zástava.

Při standardní dávce naloxon-hydrochloridu nedochází k interakcím s barbituráty a trankvilizéry. Je zde však zvýšené riziko respirační deprese, která může být v případě předávkování smrtelná.

Data o interakci s alkoholem nejsou jednoznačná. 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 analgezie. Předpokládá se, že tento účinek je výsledkem 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 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 pro zrušení účinku opioidů, mají být upozorněni, aby se neúčastnili silničního provozu, neobsluhovali stroje a neúčastnili se 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: $\geq 1/100$, $< 1/10$; 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, 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 vzácně; 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 tkáň

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. Rychlé zrušení účinku opioidů může indukovat hyperventilaci.

Občas byly též hlášeny třesavka, agitovanost a úzkost.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 znovuobjevení 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 neopioidními 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 žádný respirační deprese, 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 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 opioidu, který má být antagonizován.

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.

Účinek nastupuje od půl do dvou minut po i.v. podání, do tří minut po i.m. podání.

Doba působení po i.v. podání je přibližně 20 až 30 minut. Po i.m. podání jsou to 2,5 až 3 hodiny.

Distribuce

Po parenterálním podání se naloxon-hydrochlorid rychle distribuuje v tělesných tkáních a tekutinách, zvláště v mozku, protože je vysoce lipofilní.

Difuze naloxonu do mozku je dobrá: při maximálních koncentracích v séru (tj. 15 minut po injekci) jsou koncentrace v mozku 1,5krát vyšší než koncentrace v plazmě.

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.

Po i.v. injekci naloxon podléhá rychlé degradaci: v plazmě se nachází pouze malé množství nemetabolizovaného naloxonu.

Degradace naloxonu probíhá prostřednictvím enterohepatálního cyklu: dealkylace s redukcí 6-keto skupiny a glukuronová konjugace vede k různým metabolitům, zejména naloxon-2-glukuronidu.

Eliminace

Po parenterálním podání má naloxon-hydrochlorid krátký biologický poločas přibližně 45–90 minut. Plazmatický biologický poločas u novorozenců je přibližně 3 hodiny.

Celková clearance je 22 ml/min/kg.

Eliminace naloxonu a jeho metabolitů probíhá močí (70 % za 72 hodin).

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 chromosomů a byl negativní v *in vitro* testu mutagenity u V79 buněk HGPRT čínské křečka 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

Dihydrát dinatrium-edetátu

Kyselina chlorovodíková

Voda na 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

3 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 30 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska je třeba naředěné roztoky použít okamžitě. Pokud se nepoužijí okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně nemají 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré skleněné ampulky ve tvarovaných PVC blistrech uzavřených PE fólií balené v krabičce.

K dispozici je velikost balení 5 a 10 ampulek s 1 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro intravenózní infuzi se obsah ampulky/ampulek naředí 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy. Pět ampulek (2 mg naloxon-hydrochloridu) na 500 ml rozpouštědla poskytuje koncentraci 4 mikrogramy/ml.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Před použitím vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek (totéž i po naředění). Používejte pouze čiré a bezbarvé roztoky prakticky bez částic.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypř

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

19/568/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 9. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 3. 2025