1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 1 ml bevat 0,4 mg naloxonhydrochloride (als naloxonhydrochloridedihydraat)

Hulpstoffen met bekend effect:
1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 3,54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere en kleurloze oplossing.
pH: 3,1 – 4,5
Osmolaliteit: 270 – 310 mOsMol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Volledig of gedeeltelijke herstel van het centraal zenuwstelsel (CZS) en in het bijzonder ademhalingsdepressie, die door natuurlijke of synthetische opiaten wordt veroorzaakt.
- Diagnose van mogelijke acute overdosering of intoxicatie met opiaten.
- Volledig of gedeeltelijk herstel van ademhalings- en CZS-depressie bij neonaten, van wie de moeders opiaten hebben gekregen/gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volledig of gedeeltelijk herstel van het CZS en in het bijzonder ademhalingsdepressie, die door natuurlijke of synthetische opiaten wordt veroorzaakt

Volwassenen

De dosering wordt bepaald op geleide van de ademhalingsfunctie van de individuele patiënt alsmede de gewenste graad van analgesie. Een i.v. injectie van 0,1 tot 0,2 mg (ongeveer 1,5-3 µg/kg) is gewoonlijk voldoende. Zonodig kunnen aanvullende i.v. injecties van 0,1 mg worden toegediend met intervallen van 2 minuten tot een voldoende ademhaling en bewustzijn verkregen worden.
Een aanvullende injectie kan opnieuw nodig zijn binnen 1 à 2 uur, afhankelijk van de werkzame stof, waarvoor de antagonist wordt toegediend (kortstondig effect of vertraagde afgifte), de toegediende hoeveelheid en het moment en de wijze van toedienen. Als alternatief kan Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml toegediend worden als i.v. infusie.

Infusie: De werkingsduur van bepaalde opiaten is langer dan die van een i.v. naloxonhydrochloride bolus. Daarom moet in situaties, waarbij men weet, dat de depressie door dergelijke stoffen geïnduceerd werd of wanneer er reden is om dat aan te nemen,

naloxonhydrochloride als een continue infusie toegediend worden. De infusiesnelheid wordt bepaald op geleide van de reactie van de individuele patiënt op de i.v. bolus injectie en de reactie op de i.v. infusie. Toediening door middel van een continue infuus dient zorgvuldig overwogen te worden en ondersteuning van de ademhaling dient, indien noodzakelijk, toegepast te worden.

Kinderen
Aanvankelijk, 0,01-0,02 mg naloxonhydrochloride per kg i.v. met intervallen van 2-3 minuten, totdat bevredigende ademhaling en bewustzijn verkregen worden. Additionele doses kunnen noodzakelijk zijn met een interval van 1 tot 2 uur, afhankelijk van de respons van de patiënt en de dosering en de werkingsduur van het toegediende opiaat.

Diagnose en behandeling van een vermoede opiaten overdosis of intoxicatie.

Volwassenen
De aanvangsdosis is gewoonlijk 0,4-2 mg i.v.. Wanneer de gewenste verbetering van de ademhalingsdepressie niet onmiddellijk na i.v. toedienen verkregen wordt, kunnen de injecties herhaald worden met intervallen van 2-3 minuten. Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml kan ook intramusculair ingespoten worden (aanvangsdosis gewoonlijk 0,4-2 mg), wanneer intraveneuze toediening niet mogelijk is. Indien 10 mg geen significante verbetering oplevert, betekent dit, dat de depressie volledig of gedeeltelijk door andere pathologische omstandigheden of door andere werkzame stoffen dan opiaten wordt veroorzaakt.

Kinderen
De gebruikelijk aanvangsdosis is 0,01 mg naloxonhydrochloride per kg i.v. Als de bevredigende klinische reactie niet wordt verkregen, kan de dosis in de volgende injectie worden **verhoogd** naar 0,1 mg/kg. Afhankelijk van de individuele patiënt kan ook een i.v. infusie nodig blijken. Indien i.v. toedienen niet mogelijk is, kan Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml ook i.m. geïnjecteerd worden (aanvangsdosis 0,01 mg/kg), verdeeld over verschillende doses.

Omkeren van ademhalings- en CZS-depressie van neonati, van wie de moeders opiumderivaten hebben gekregen/gebruikt
De gebruikelijke dosering is 0,01 mg naloxonhydrochloride per kg i.v.
Indien met deze dosering de ademhalingsfunctie niet tot een bevredigend niveau wordt teruggebracht, kan de injectie met intervallen van 2 tot 3 minuten herhaald worden.
Wanneer i.v. toediening niet mogelijk is, kan Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml ook i.m. geïnjecteerd worden (aanvangsdosis 0,01 mg/kg).

Ouderen
Bij oudere patiënten, waarvan bekend is, dat zij een cardiovasculaire ziekte hebben of die potentieel cardiotoxische geneesmiddelen gebruiken, dient naloxonhydrochloride met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat ernstige nadelige cardiovasculaire effecten, zoals ventriculaire tachycardie en fibrilleren zijn opgetreden bij postoperatieve patiënten na toediening van naloxonhydrochloride.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel kan intraveneus (i.v.) of intramusculair (i.m.) geïnjecteerd worden of als intraveneuze infusie gegeven worden.
Zie voor gevallen van onverenigbaarheid en instructies voor het verdunnen van het geneesmiddel de rubriek 6.2 en 6.6.
Intramusculaire toediening van Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml dient alleen toegepast te worden, indien intraveneuze toepassing niet mogelijk is.

Het effect wordt sneller verkregen door middel van i.v.-toediening, hetgeen derhalve de voorkeur verdient in acute gevallen. Wanneer men Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml i.m. toedient, moet men er aan denken, dat de aanvang van de werking trager is dan na i.v.-injectie; i.m. toediening heeft echter een langduriger werking dan de i.v. toediening. De werkingsduur is afhankelijk van de dosering en de wijze van toediening van naloxonhydrochloride, variërend van 45 minuten tot 4 uur.
Bovendien moet u er rekening mee houden, dat i.m. doses gewoonlijk hoger zijn dan i.v. doses en dat de dosering op de individuele patiënt moet worden aangepast.
Aangezien het mogelijk is, dat de werkingsduur van opiaten (bijvoorbeeld dextropropoxyfeen, dihydrocodeïne, methadon) langer is dan die van naloxonhydrochloride, moeten de patiënten continu onder controle blijven en waar nodig moeten herhaalde doses gegeven worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten, die hoge doses opiaten gekregen hebben of die fysiek afhankelijk zijn van opiaten. Een te snelle omkering van het opioïd effect kan bij dergelijke patiënten een acuut ontwenningssyndroom veroorzaken. Hypertensie, hartritmestoornissen, pulmonaal oedeem en hartstilstand zijn beschreven. Dit is ook van toepassing op pasgeboren kinderen van opiaat- afhankelijke patiënten.

Patiënten, die voldoende op naloxonhydrochloride reageren, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het effect van het opiaat kan langduriger zijn dan het effect van naloxonhydrochloride en nieuwe injecties kunnen nodig zijn.

Naloxonhydrochloride is niet doeltreffend bij centrale depressie, die door andere agentia dan opiaten worden veroorzaakt. Opheffing van ademhalingsdepressie, geïnduceerd door buprenorfine, kan niet volledig zijn. Bij een niet volledige opheffing moet de ademhaling mechanisch ondersteund worden.

Na een ingreep, waarbij opiaten zijn toegepast, dient overmatig gebruik van naloxonhydrochloride vermeden te worden, omdat het opwinding, toename van de bloeddruk en klinisch belangrijke omkering van de analgesie kan veroorzaken. Een te snelle opheffing van de effecten van opiaten kan leiden tot misselijkheid, braken, zweten of tachycardie.

Van naloxonhydrochloride werd gemeld, dat het hypotensie, hypertensie, ventriculaire tachycardie, fibrillatie en longoedeem induceert. Deze ongewenste bijwerkingen werden postoperatief vaker waargenomen bij patiënten met cardiovasculaire ziekten of patiënten, die geneesmiddelen met gelijksoortige cardiovasculaire bijwerkingen hebben gebruikt. Hoewel geen direct oorzakelijk verband werd aangetoond, dient men de nodige voorzichtigheid in acht te nemen bij het toedienen van Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml aan patiënten met hartziekten of aan patiënten, die cardiotoxische geneesmiddelen gebruiken, die ventriculaire tachycardie, fibrillatie en hartstilstand kunnen veroorzaken (bijv. cocaïne, metamfetamine, cyclische antidepressiva, calciumantagonisten, bètablokkers, digoxine). Zie sectie 4.8.

Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van naloxonhydrochloride is terug te voeren op de interactie met opiaten en opiumagonisten. Wanneer het wordt toegediend aan patiënten, die afhankelijk zijn van opiaten, kan toedienen van naloxonhydrochloride uitgesproken ontwenningssymptomen veroorzaken. Hypertensie, hartaritmieën, longoedeem en hartstilstand werden beschreven.

Met een standaard dosis naloxonhydrochloride is er geen interactie met barbituraten en tranquillizers.

Gegevens over de interactie met alcohol zijn niet eensluidend. Bij patiënten met multi-intoxicatie ten gevolge van opiaten en sedativa of alcohol kan men na toedienen van naloxonhydrochloride eventueel een minder snel resultaat waarnemen, afhankelijk van de oorzaak van de intoxicatie.

Wanneer men naloxonhydrochloride toedient aan patiënten, die als analgeticum buprenorfine hebben gekregen, kan volledige analgesie opgeheven worden. Men vermoedt, dat dit effect het resultaat is van de boogvormige dosis-respons curve van buprenorfine met verminderde analgesie in het geval van hoge doses. De opheffing van een ademhalingsdepressie, veroorzaakt door buprenorfine, is echter beperkt.

Ernstige hypertensie werd gemeld bij toedienen van naloxonhydrochloride in geval van coma ten gevolge van een overdosis clonidine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Over het gebruik van naloxonhydrochloride tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit (zie sectie 5.3) aangetoond. Het mogelijke gevaar voor mensen is niet bekend. Naloxonhydrochloride kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij pasgeboren kinderen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Het is niet bekend of naloxonhydrochloride in de moedermelk overgaat of dat zuigelingen, die borstvoeding krijgen, door naloxonhydrochloride worden beïnvloed. Het gebruik bij borstvoeding dient daarom vermeden te worden gedurende een periode van 24 uur na toediening.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten, die naloxonhydrochloride toegediend hebben gekregen om de effecten van opiaten op te heffen, dienen gewaarschuwd te worden, dat zij gedurende ten minste een periode van 24 uur na toediening niet aan het verkeer deel moeten nemen of machines moeten bedienen of zich bezig moeten houden met andere activiteiten, welke fysieke of mentale kracht kosten, omdat de effecten van de opiaten kunnen terugkeren.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentie- terminologie wordt gebruikt:
Zeer vaak: ≥1/10
Vaak: ≥1/100, <1/10
Soms: ≥1/1000, <1/100

Zelden: ≥1/10.000, <1/1000
Zeer zelden: <1/10.000
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: Allergische reacties (urticaria, rhinitis, dyspnoe, Quincke´s oedeem), anafylactische shock.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn
Soms: Tremor, zweten
Zelden: Convulsies, spanning

Epileptische aanvallen zijn zelden opgetreden na toedienen van naloxonhydrochloride; een oorzakelijk verband met het geneesmiddel is echter niet aangetoond. Een hogere dosering postoperatief dan aanbevolen kan leiden tot spanning.

Hartaandoeningen
Vaak: Tachycardie
Soms: Aritmie, bradycardie
Zeer zelden: Fibrilleren, hartstilstand

Bloedvataandoeningen
Vaak: Hypotensie, hypertensie

Hypotensie, hypertensie en hartaritmie (inclusief ventriculaire tachycardie en fibrillatie) zijn eveneens opgetreden bij postoperatief gebruik van naloxonhydrochloride. Ongewenste cardiovasculaire effecten zijn het meest opgetreden bij postoperatieve patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening of bij de patiënten, die andere geneesmiddelen hebben gekregen, die gelijksoortige ongewenste cardiovasculaire effecten veroorzaken.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zeer zelden: Longoedeem

Longoedeem is eveneens opgetreden bij postoperatief gebruik van naloxonhydrochloride.

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: Misselijkheid
Vaak: Overgeven
Soms: Diarree, droge mond

Misselijkheid en braken is gemeld bij postoperatieve patiënten, die hogere doses hebben gekregen dan aanbevolen. Een oorzakelijk verband werd echter niet vastgesteld en de symptomen kunnen het teken zijn van een te snel antagoneren van het opioïd effect.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer zelden: Erythema multiforme

Eén geval van erythema multiforme verdween vrijwel direct, nadat de toepassing van naloxonhydrochloride werd onderbroken.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: Postoperatieve pijn
Soms: Hyperventilatie, irritatie van de vaatwand (na i.v. toediening); lokale irritatie en ontsteking (na i.m. toediening)

Een hogere dosering dan aanbevolen bij postoperatief gebruik kan aanleiding geven tot opnieuw optreden van pijn.
Een snelle omkering van het opioïd effect kan hyperventilatie veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gezien de indicatie en de brede therapeutische marge is overdosering niet te verwachten. Enkelvoudige doses van 10 mg naloxonhydrochloride i.v. werden goed verdragen zonder ongewenste bijwerkingen of wijzigingen in de laboratoriumwaarden. Een hogere dosering postoperatief dan aanbevolen kan leiden tot terugkeer van pijn en spanning.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota, ATC-code: V03AB15
Naloxonhydrochloride, een semi-synthetisch morfinederivaat (N-allyl-nor-oxymorfone), is een specifieke opioïd antagonist met een competitieve werking op de opiaatreceptoren. Het vertoont een zeer hoge affiniteit voor de opiaatreceptorplaatsen en verdringt daarom zowel de opioïde agonisten als de gedeeltelijke antagonisten, zoals bijvoorbeeld pentazocine, maar ook nalorfine. Naloxonhydrochloride werkt niet tegen de centrale depressie, die door hypnotica of andere niet-opiaten wordt veroorzaakt en bezit geen "agonistische" of morfine-achtige eigenschappen van andere opioïde antagonisten. Zelfs hoge doses van het geneesmiddel (10 maal de gebruikelijke therapeutische dosis) geven slechts onbeduidende analgesie, slechts lichte sufheid en geen ademhalingsdepressie, psychotomimetische effecten, circulatoire veranderingen of miosis. In afwezigheid van opiaten of agonistische effecten van andere opioïde antagonisten vertoont het in wezen geen farmacologische werkzaamheid. Omdat naloxonhydrochloride, in tegenstelling tot nalorfine, de ademhalingsdepressie, die door andere stoffen wordt veroorzaakt, niet versterkt, kan het daarom eveneens voor de differentiële diagnose ingezet worden.
Het gebruik van naloxonhydrochloride veroorzaakt, voor zover bekend, geen tolerantie of lichamelijke of psychische afhankelijkheid.
Bij opiaatafhankelijkheid zal naloxonhydrochloride een vermindering van de symptomen van fysieke afhankelijkheid teweegbrengen. Wanneer naloxonhydrochloride intraveneus wordt toegediend, is de aanvang van de werking in het algemeen binnen twee minuten zichtbaar. De duur van het antagonistische effect is afhankelijk van de dosis, maar bedraagt in de regel 1-4 uur. De noodzaak van herhaaldoses is afhankelijk van de hoeveelheid, type en toedieningswijze van het te antagoneren opiaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Naloxonhydrochloride wordt snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd, maar is onderhevig aan een aanzienlijk first pass metabolisme en wordt snel geïnactiveerd na orale toediening. Hoewel het geneesmiddel actief is na orale toediening, zijn voor een volledig

opiaat-antagonisme veel hogere doses nodig dan wat voor parenterale toediening vereist is. Daarom wordt naloxonhydrochloride parenteraal toegediend.

Distributie
Na parenterale toediening wordt naloxonhydrochloride snel in de lichaamsweefsels en -vloeistoffen verdeeld, vooral in de hersenen, omdat het geneesmiddel sterk lipofiel is. Bij de volwassen mens wordt in de steady-state een distributievolume van ca 2 l/kg gemeld. De proteïnebinding ligt tussen 32 en 45%.
Naloxonhydrochloride gaat gemakkelijk over in de placenta; men weet echter niet of naloxonhydrochloride in de moedermelk overgaat.

Biotransformatie
Naloxonhydrochloride wordt snel in de lever gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door conjugatie met glucuronzuur en wordt met de urine uitgescheiden.

Biotransformatie / Eliminatie
Naloxonhydrochloride heeft een korte halfwaardetijd in plasma van ongeveer 1 – 1,5 uur na parenterale toediening. De plasma-halfwaardetijd voor neonati bedraagt ongeveer 3 uur. De totale lichaamsklaring bedraagt 22 ml / min / kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij acute en herhaalde dosering.

Naloxonhydrochloride was zwak positief in de Ames mutageniciteitstest, in in- vitro humane lymfocyten chromosoom aberratietesten, was negatief in de in vitro Chinese hamster V79 cell HGPRT mutageniciteitstest en in een in vivo rat beenmerg chromosoom aberratiestudie.
Studies ter bepaling van het carcinogeen potentieel van naloxonhydrochloride werden tot op heden niet uitgevoerd.

Dosisafhankelijke veranderingen in de snelheid van postnatale gedragsontwikkeling in het zenuwstelsel en abnormale cerebrale waarnemingen zijn gemeld bij ratten na blootstelling in de baarmoeder. Daarnaast is toename van neonatale mortaliteit en vermindering van lichaamsgewicht beschreven na blootstelling gedurende het laatste deel van de zwangerschap bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties
Natriumchloride
Zoutzuur, verdund (voor pH instelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Naloxonhydrochloride mag niet gelijktijdig worden toegediend met preparaten, die bisulfiet, metabisulfiet of anionen met een lange keten dan wel een hoog moleculair gewicht bevatten. Tevens mag het niet toegediend worden samen met een alkalische oplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na aanbreken
Na aanbreken dient het geneesmiddel direct gebruikt te worden.

Houdbaarheid na verdunning
De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende een periode van 24 uur beneden 25 °C.
Vanuit microbiologisch oogpunt gezien moeten de verdunningen onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer ze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden en -voorwaarden bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal mogen deze niet meer bedragen dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Verdunde oplossingen bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen ampul.
Dozen van 5 of 10 ampullen à 1 ml.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor intraveneuze infusie dient Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml te worden verdund met natriumchloride 0,9% of glucose 5%.
5 ampullen Naloxon HCl-hameln 0,4 mg/ml (2 mg) in 500 ml oplossing geven 4 µg/ml.
Dit geneesmiddel is uitsluitend voor éénmalig gebruik.
Controleer het geneesmiddel voor gebruik visueel (ook na verdunning).
Gebruik uitsluitend heldere en kleurloze oplossingen, welke praktisch vrij zijn van deeltjes.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28360

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2004
Datum van laatste verlenging: 24 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 13 februari 2026