

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naloxon Orpha 0,4 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 1 ml oplossing voor injectie of infusie bevat 0,4 mg naloxonhydrochloride (als naloxonhydrochloridedihydraat)

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 3,54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Heldere en kleurloze oplossing

pH = 3,0 – 4,0

Osmolaliteit = 0,3 osmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volledig of gedeeltelijk herstel van depressies van het CZS, met name van ademhalingsdepressies, die door natuurlijke of synthetische opiaten en deels agonistische / antagonistische opiaten worden veroorzaakt.

Diagnose van mogelijke acute overdosering of vergiftiging met opiaten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Het geneesmiddel kan als intraveneuze (i.v.) of intramusculaire (i.m.) injectie of als intraveneuze infusie worden toegediend.

Zie de rubrieken 6.2 en 6.6 voor informatie omtrent gevallen van onverenigbaarheid en instructies voor het verdunnen van het geneesmiddel vóór de toediening.

Naloxonhydrochloride dient alleen i.m. te worden toegediend indien een i.v. toediening niet mogelijk is.

Het snelste effect wordt verkregen bij i.v. toediening. Deze wijze van toediening wordt daarom aangeraden bij acute gevallen.

Bij i.m. toediening van naloxonhydrochloride dient men er rekening mee te houden dat de aanvang van de werking trager is dan na een i.v. injectie; echter, vergeleken met i.v. toediening is de werkingsduur bij i.m. toediening langer. De werkingsduur hangt dus af van de dosering en de wijze van toediening en kan tussen 45 minuten en 4 uur bedragen.

Bovendien dient er rekening mee te worden gehouden dat de vereiste doses bij i.m. toediening in het algemeen hoger zijn dan bij i.v. injectie en dat de dosering op de individuele patiënt moet worden

afgestemd.

Aangezien de werkingsduur van sommige opiaten langer kan zijn dan die van naloxonhydrochloride, dient de patiënt continu onder controle te blijven zodat er indien nodig herhaalde doses gegeven kunnen worden.

Dosering

Volledig of gedeeltelijk herstel van depressies van het CZS, met name van ademhalingsdepressies, die door natuurlijke of synthetische opiaten en gedeeltelijk agonistische / antagonistische opiaten worden veroorzaakt.

Volwassenen

De dosering moet individueel voor elke patiënt worden bepaald om een optimale ademhalingsfunctie bij gelijktijdige toereikende analgesie te bereiken. Een i.v. injectie van 0,1 tot 0,2 mg naloxonhydrochloride is gewoonlijk voldoende. Zo nodig kunnen aanvullende i.v. injecties van 0,1 mg worden toegediend met intervallen van 2-3 minuten totdat weer een voldoende ademhalingsfunctie en bewustzijn worden verkregen. Een additionele injectie kan binnen 1 à 2 uur na de eerste toediening nodig zijn, 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.

Naloxon Orpha 0,4 mg/ml kan alternatief ook als i.v. infusie worden toegediend, aangezien de werkingsduur van sommige opiaten de werkingsduur van de i.v. bolusinjectie van naloxonhydrochloride te boven gaat.

De infusiesnelheid wordt voor elke patiënt individueel aangepast, al naargelang de reactie van de patiënt op de i.v. bolusinjectie en de reactie van de patiënt op de i.v. infusie (zie rubriek 6.6).

Pediatrie patiënten

De aanvangsdosis is 0,01 – 0,02 mg naloxonhydrochloride per kg lichaamsgewicht i.v. en wordt om de 2 à 3 minuten herhaald totdat bevredigende ademhalingsfunctie en bewustzijn verkregen worden.

Additionele doses kunnen nodig zijn met intervallen van 1 tot 2 uur al naargelang de respons van de patiënt en de dosis en werkingsduur van het toegediende opiaat.

De dosering bij kinderen en adolescenten kan op grond van plaatselijke aanbevelingen verschillen.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten van wie bekend is dat zij een reeds bestaande cardiovasculaire ziekte hebben of die potentieel cardiotoxische geneesmiddelen gebruiken, dient naloxonhydrochloride met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien er ernstige cardiovasculaire bijwerkingen zoals ventriculaire tachycardie en fibrillatie opgetreden zijn bij postoperatieve patiënten na toediening van naloxonhydrochloride.

Diagnose en behandeling van mogelijke acute overdosering of vergiftiging met opiaten

Volwassenen

De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,4 – 2 mg naloxonhydrochloride, intraveneus toegediend. Als het gewenste antagonistische effect en de verbetering van de ademhalingsfunctie niet onmiddellijk na de i.v. injectie worden verkregen, kan de i.v. toediening met intervallen van 2-3 minuten worden herhaald. Mocht de i.v. toediening niet mogelijk zijn, dan kan naloxonhydrochloride ook intramusculair worden toegediend.

Indien 10 mg naloxonhydrochloride geen significante verbetering van de toestand van de patiënt oplevert, bestaat de mogelijkheid dat de depressie geheel of gedeeltelijk door andere pathologische omstandigheden of door andere werkzame stoffen dan opiaten wordt veroorzaakt.

Pediatrie patiënten

De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,01 mg naloxonhydrochloride per kg lichaamsgewicht i.v. Wanneer het gewenste klinische effect niet optreedt, kan een verhoogde aanvullende dosis van 0,1 mg/kg i.v. worden toegediend. Bij sommige patiënten kan een i.v. infusie noodzakelijk zijn. Indien een i.v. toediening niet mogelijk is, kan Naloxon Orpha 0,4 mg/ml verdeeld over meerdere injecties i.m. worden toegediend (aanvangsdosis 0,01 mg/kg).

De dosering bij kinderen en jongeren kan op grond van plaatselijke aanbevelingen verschillen.

Neonaten van wie de moeders opiumderivaten hebben gekregen

De gebruikelijke dosis is 0,01 mg naloxonhydrochloride per kg lichaamsgewicht i.v.. Indien met deze dosis geen bevredigende ademhalingsfunctie wordt verkregen, kan de injectie om de 2 à 3 minuten worden herhaald. Wanneer een i.v. toediening niet mogelijk is, kan Naloxon Orpha 0,4 mg/ml ook i.m. worden geïnjecteerd (aanvangsdosis 0,01 mg/kg).

De dosering bij neonaten kan op grond van plaatselijke aanbevelingen verschillen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzonder waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naloxon Orpha 0,4 mg/ml moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten die een zeer hoge dosis opiaten hebben gekregen of die fysiek afhankelijk zijn van opiaten (met inbegrip van neonaten van wie de moeder opiaat-afhankelijk is). Bij dergelijke patiënten kan een plotselinge en volledige omkering van het opioïde effect door een te hoge dosis Naloxon Orpha 0,4 mg/ml een acuut ontwenningssyndroom veroorzaken. Hypertensie, hartritmestoornissen, pulmonaal oedeem en hartstilstand zijn beschreven. Dit is ook van toepassing op pasgeboren kinderen van zulke patiënten.

Patiënten die voldoende gereageerd hebben op een behandeling met naloxonhydrochloride moeten nauwlettend gevolgd worden. De werkingsduur van sommige opiaten kan langer zijn dan die van naloxonhydrochloride en aanvullende injecties van naloxonhydrochloride kunnen nodig zijn.

Bij postoperatieve patiënten kunnen te hoge doses naloxonhydrochloride tot een volledige opheffing van de analgesie, nervositeit en verhoogde bloeddruk leiden. Een te snelle opheffing van de effecten van opiaten kan misselijkheid, braken, zweten of tachycardie tot gevolg hebben.

Naloxonhydrochloride is niet effectief bij depressies van het CZS die door andere agentia dan opiaten worden veroorzaakt. De opheffing van een door buprenorfine geïnduceerde ademhalingsdepressie kan onvolledig zijn. Bij een niet volledige reactie dient er additioneel kunstmatige ademhaling te worden toegepast.

Bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten die potentieel cardiotoxische geneesmiddelen gebruiken (bv. calciumkanaalblockers, bètablockers, digoxine) dient naloxonhydrochloride met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Elke ampul van 1 ml oplossing bevat 3,54 mg natrium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van naloxon berust op de interactie met opiaten en opioïde agonisten. Er is bij een gebruikelijke naloxon-dosis geen interactie met barbituraten en kalmerende middelen. Gegevens over interactie met alcohol zijn niet eenduidig. Bij patiënten met meervoudige vergiftiging door opiaten en sedativa of alcohol kan, afhankelijk van de vergiftigingsoorzaak, het resultaat van de toegediende naloxon vertraagd zijn.

Bij toediening van naloxon aan patiënten die buprenorfine als analgeticum hebben gekregen, kan volledige analgesie worden hersteld.. Aangenomen wordt dat dit effect het resultaat is van de boogvormige dosis-respons curve van buprenorfine met verminderde analgesie bij (te) hoge doses. Echter, de opheffing van een door buprenorfine veroorzaakte ademhalingsdepressie is beperkt.

Na toediening van naloxon bij coma ten gevolge van een overdosis clonidine werd ernstige hypertensie gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van naloxonhydrochloride bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke gevaar voor mensen is niet bekend. Naloxon Orpha 0,4 mg/ml mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er sprake is van absolute noodzaak.

Naloxonhydrochloride kan ontweningsverschijnselen veroorzaken bij pasgeboren kinderen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of naloxonhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden en het is niet vastgesteld of naloxonhydrochloride van invloed is op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Borstvoeding geven dient derhalve gedurende 24 uur na de behandeling te worden vermeden.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die zijn behandeld met naloxonhydrochloride om de werking van opiaten op te heffen dienen erop te worden geattendeerd dat zij na de behandeling gedurende minstens 24 uur niet mogen autorijden, geen machines mogen bedienen noch zich met andere activiteiten mogen bezighouden die fysiek of mentaal belastend zijn, aangezien de effecten van de opiaten kunnen terugkeren.

4.8 Bijwerkingen

**De onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar orgaanklasse en frequentie:
Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.**

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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: trillen, zweten

Zelden: convulsies, spanning

Convulsies zijn zelden opgetreden na toedienen van naloxonhydrochloride; een oorzakelijk verband met het geneesmiddel is echter niet aangetoond. Toediening van hogere doses dan aanbevolen kunnen bij postoperatieve toediening tot spanning leiden.

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie

Soms: aritmie, bradycardie

Zeer zelden: fibrilleren, hartstilstand

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, hypertensie

Hypotensie, hypertensie en hartritme stoornissen (inclusief ventriculaire tachycardie en fibrillatie) zijn eveneens opgetreden bij postoperatief gebruik van naloxonhydrochloride. Cardiovasculaire bijwerkingen zijn het meest opgetreden bij postoperatieve toediening bij patiënten met bestaande cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten die geneesmiddelen innemen die gelijksoortige ongewenste cardiovasculaire effecten veroorzaken.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: long-oedeem

Long-oedeem is tevens opgetreden bij postoperatief gebruik van naloxonhydrochloride.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: overgeven

Soms: diarree, droge mond

Misselijkheid en braken zijn gemeld bij postoperatieve patiënten die hogere doses hebben gekregen dan aanbevolen. Er kon echter geen oorzakelijk verband worden aangetoond, aangezien de symptomen ook een teken kunnen zijn van een te snel antagonisme van het opioïde effect.

Huid- en onderhuidse aandoeningen

Zeer zelden: erythema multiforme

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: postoperatieve pijn

Soms: hyperventilatie, irritatie van de vaatwanden (na i.v. toediening)

Toediening van een hogere dosering dan aanbevolen bij postoperatief gebruik kan aanleiding geven tot opnieuw optreden van pijn. Een te snelle omkering van het opioïde 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gelet op de indicatie en de ruime therapeutische index, is overdosering niet te verwachten.

Enkelvoudige doses van 10 mg naloxonhydrochloride intraveneus en cumulatieve doses van maximaal 90 mg/dag subcutaan werden goed verdragen zonder bijwerkingen of wijziging in de laboratoriumwaarden.

Tot op heden zijn geen gevallen van vergiftiging bekend geworden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidota, ATC-Code: V03AB15

Naloxonhydrochloride is een specifieke opioïde antagonist met een competitieve werking op de opiaatreceptoren. Het vertoont een zeer hoge affiniteit voor de opiaatreceptorsites en verdringt daarom zowel de opioïde agonisten als de gedeeltelijke antagonisten.

Naloxonhydrochloride werkt niet tegen de centrale depressie die door hypnotica of andere niet-opiaten wordt veroorzaakt en bezit geen „agonistische“ of morfine-achtige eigenschappen zoals andere opioïde antagonisten. Zelfs zeer hoge doses (10 maal de gebruikelijke dosis) veroorzaken slechts onbeduidende analgesie, lichte sufheid en geen ademhalingsdepressie, psychotomimetische effecten, circulatoire veranderingen of miosis.

In afwezigheid van opiaten of agonistische effecten van andere opioïde antagonisten vertoont naloxonhydrochloride nagenoeg geen farmacologische activiteit. Aangezien naloxonhydrochloride, in tegenstelling tot nalorfine, de ademhalingsdepressie die door andere stoffen wordt veroorzaakt niet versterkt, kan het om deze reden ook voor de differentiële diagnose worden gebruikt.

Er is geen tolerantie of fysieke of mentale afhankelijkheid met betrekking tot naloxonhydrochloride aangetoond. Bij opiaatafhankelijkheid versterkt de toediening van naloxonhydrochloride de symptomen van fysieke afhankelijkheid.

Wanneer naloxonhydrochloride intraveneus wordt toegediend, zal het farmacologische effect van naloxonhydrochloride doorgaans binnen 2 minuten zichtbaar zijn.

De duur van het antagonistische effect hangt af van de dosis, maar ligt in het algemeen tussen 45 minuten en 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 oraal actief is, zijn voor een volledig opiaat-antagonisme aanzienlijk hogere doses nodig dan wat voor parenterale toediening vereist is (de biobeschikbaarheid ligt bij 1/50 vergeleken met parenteraal gebruik). Derhalve wordt naloxonhydrochloride parenteraal toegediend.

Distributie

Na parenterale toediening wordt naloxonhydrochloride snel in de lichaamweefsels en -vloeistoffen verdeeld, vooral in de hersenen, aangezien het geneesmiddel zeer lipofiel is. Tijdens de maximale serumconcentratie (15 minuten na injectie) is de concentratie in de cerebrale vloeistof 1,5 maal hoger dan de plasmaconcentratie.

Bij volwassenen is het distributievolume bij steady state ongeveer 2 l/kg.

De proteïnebinding ligt tussen 32 en 45%.

Naloxonhydrochloride gaat makkelijk over in de placenta. Echter, het is niet bekend of naloxonhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Biotransformatie

Naloxonhydrochloride wordt snel in de lever gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door conjugatie met glucuronzuur en dealkylering met reductie van de 6-ketogroep. Naloxonhydrochloride en zijn metabolieten worden met de urine uitgescheiden (70% in 72 uur).

Eliminatie

Naloxonhydrochloride heeft een korte halfwaardetijd in plasma van ongeveer 1-1,5 uur na parenterale toediening. Bij neonaten bedraagt de halfwaardetijd in plasma 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 herhaalde dosering. Naloxonhydrochloride was zwak positief in de Ames-mutageniciteitstest en in in-vitro chromosoom aberratietesten in humane lymfocyten en negatief in de in-vitro HGPR T mutageniciteitstest in Chinese hamster V79 cellen en in een in-vivo chromosoomaberratiestudie in ratten beenmerg. Studies ter bepaling van het carcinogeen potentieel van naloxonhydrochloride werden tot op heden niet uitgevoerd.

Na blootstelling in de baarmoeder werden bij ratten dosisafhankelijke veranderingen in de snelheid van postnatale gedragsontwikkeling en abnormale cerebrale waarnemingen gemeld. Daarnaast werden een toename van de 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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Naloxon Orpha is onverenigbaar met geneesmiddelen die bisulfiet, metabisulfiet, anionen met een lange keten of anionen met een hoog moleculair gewicht bevatten, alsmede met basische oplossingen.

6.3 Houdbaarheidsduur

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Na eerste opening dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning:

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartermijn en voorwaarden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dezen zouden normaal niet meer mogen bedragen dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de ampullen in de oorspronkelijke buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor de voorwaarden voor het bewaren van het verdunde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze type 1 glazen ampullen.

Eén verpakking bevat 10 ampullen van 1 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor éénmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte oplossing weg.
Het geneesmiddel dient voor gebruik visueel gecontroleerd te worden.
Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen die vrij zijn van zichtbare deeltjes.

Voor i.v. infusie wordt Naloxon Orpha 0,4 mg/ml verdund met 0,9% m/v natriumchloride-oplossing of 5% m/v glucose-oplossing.

5 Ampullen Naloxon Orpha 0,4 mg/ml (2 mg) in 500 ml oplossing levert een eindconcentratie op van 4 microgram/ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
A-3002 Purkersdorf
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30938

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2005

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 1 januari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 12 april 2019