

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naltrexon HCl aop 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg naltrexonhydrochloride.

Eén filmomhulde tablet bevat 126,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Capsulevormige, beige filmomhulde tabletten met een breukstreep aan elke kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor gebruik als aanvullende therapie binnen een uitgebreid behandelingsprogramma met psychologische begeleiding voor ontwende patiënten die opioïdafankelijk zijn geweest (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Naltrexon HCl aop moet ingesteld en gesuperviseerd worden door een arts die hiervoor gekwalificeerd is.

Toediening van Naltrexon HCl aop aan opioïdafankelijke personen kan levensbedreigende ontwenningverschijnselen veroorzaken. De toediening van Naltrexon HCl aop mag niet worden aangevat voordat er een naloxonprovocatietest is uitgevoerd en een negatief testresultaat is verkregen (zie rubriek 4.4).

De behandeling met Naltrexon HCl aop mag alleen worden overwogen bij patiënten die gedurende ten minste 7 – 10 dagen opioïdvrij zijn.

Voordat de behandeling met Naltrexon HCl aop wordt ingesteld, moet deze test worden bevestigd met een urineonderzoek.

Dosering

Gebruik bij volwassenen

De behandeling moet worden ingesteld met een lage dosis Naltrexon HCl aop volgens het inductieschema.

De aanbevolen initiële dosis naltrexonhydrochloride is 25 mg (een halve tablet), gevolgd door 50 mg per dag (één tablet).

Ter bevordering van de therapietrouw kan het doseringsregime als volgt worden gewijzigd naar een driemaal wekelijks doseringsschema: toediening van 2 tabletten (=100 mg naltrexonhydrochloride) op maandag en op woensdag, en 3 tabletten (=150 mg naltrexonhydrochloride) op vrijdag.

Een vergeten dosis kan worden ingehaald door 1 tablet per dag te geven tot aan de volgende reguliere

dosis.

Een dosis van meer dan 150 mg op één dag wordt niet aanbevolen, aangezien dit kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen.

Gebruik bij kinderen en adolescenten

Naltrexon HCl aop wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er is geen veilig gebruik bij kinderen vastgesteld.

Gebruik bij ouderen

Er is geen veilig gebruik vastgesteld voor de behandeling van opiaatafhankelijkheid bij ouderen.

Wijze van toediening

Naltrexon HCl aop 50 mg filmomhulde tabletten moeten met een vloeistof worden ingenomen.

Duur van toediening

Aangezien Naltrexon HCl aop een aanvullende therapie is en het volledige herstelproces individueel varieert bij opioïdafhankelijke patiënten, kan er geen standaard behandelingsduur worden vermeld. Er moet worden uitgegaan van een initiële periode van drie maanden. Toediening gedurende langere tijd kan echter noodzakelijk zijn.

4.3 Contra-indicaties

Naltrexon is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten die overgevoelig zijn gebleken voor naltrexonhydrochloride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met acute hepatitis of leverfalen;
- bij patiënten met ernstig nierfalen;
- bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden aangezien er een acuut ontwenningsyndroom kan volgen;
- bij elke patiënt met een positief testresultaat voor opioïden of die heeft gefaald voor de naloxonprovocatietest;
- voor gebruik in combinatie met geneesmiddelen die opioïden bevatten;
- in combinatie met methadon (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In overeenstemming met de nationale richtlijnen moet de behandeling ingesteld en gesuperviseerd worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met een opioïd- of alcoholverslaving.

Aangezien Naltrexon HCl aop in grote mate door de lever wordt gemetaboliseerd en voornamelijk in de urine wordt uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van dit geneesmiddel aan patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Zowel vóór als tijdens de behandeling moeten leverfunctietests worden uitgevoerd.

Afwijkingen in leverfunctietests zijn gemeld bij obese en oudere patiënten die Naltrexon HCl aop gebruikten zonder een voorgeschiedenis van druggebruik. Zowel vóór als tijdens de behandeling moeten leverfunctietests worden uitgevoerd.

Een verminderde leverfunctie is niet uitzonderlijk bij opioïdafhankelijke personen. Daarnaast is een gewijzigde leverfunctie ook niet ongewoon bij alcoholverslaafden. Veranderingen in leverfunctietests

zijn beschreven bij oudere patiënten met overgewicht die een hogere dosis Naltrexon HCl aop kregen dan aanbevolen (tot 300 mg/dag) voor de behandeling van alcoholisme. Vóór aanvang van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling moeten leverfunctietests worden uitgevoerd.

Bij opioïdafhankelijke patiënten kan Naltrexon HCl aop een ontwenningsyndroom uitlokken; tekenen en symptomen kunnen binnen 5 minuten ontstaan en tot 48 uur duren. De behandeling moet symptomatisch zijn en kan de toediening van opioïden omvatten.

In een noodsituatie waarin de toediening van opioïde analgetica vereist is bij patiënten die Naltrexon HCl aop krijgen, kan een hogere dosis opioïde analgetica dan gebruikelijk worden toegediend om hetzelfde therapeutische effect te verkrijgen. De ademhalingsdepressie die hierdoor ontstaat, kan ernstiger zijn en langer duren en kan ook gepaard gaan met niet-receptorgemedieerde effecten (bijv. zwelling van het gezicht, pruritus, gegeneraliseerd erytheem, diaforese en andere symptomen van huid en slijmvliezen, vermoedelijk door het vrijkomen van histamine). In deze omstandigheden moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden door opgeleid personeel in een ziekenhuisomgeving.

Tijdens de behandeling met Naltrexon HCl aop mogen pijnklachten uitsluitend met niet-opioïde analgetica worden behandeld.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat pogingen om de blokkade op te heffen door toediening van hoge doses opioïden kunnen leiden tot een acute opioïdintoxicatie nadat Naltrexon HCl aop is uitgewerkt. Dit kan levensbedreigend zijn. Gebruik van hoge doses opioïden tijdens de behandeling met Naltrexon HCl aop kan leiden tot levensbedreigende opioïdvergiftiging door een verminderde ademhalings- en circulatoire functie.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij tijdens de behandeling met Naltrexon HCl aop geen opioïden mogen gebruiken (bijv. opioïden in hoestmedicatie, opioïden in medicatie voor de symptomatische behandeling van verkoudheden, of opioïden in middelen tegen diarree, etc.) (zie rubriek 4.3).

Het wordt aanbevolen een naloxonprovocatietest uit te voeren om te screenen op de aanwezigheid van opioïdengebruik. Een ontwenningsyndroom dat wordt uitgelokt door naloxonhydrochloride duurt minder lang dan een ontwenningsyndroom dat wordt uitgelokt door Naltrexon HCl aop.

Bij patiënten met klinisch significante ontwenningsverschijnselen of bij patiënten met een positieve urinetest voor opioïden hoeft er geen naloxonhydrochlorideprovocatietest worden uitgevoerd.

De aanbevolen procedure is als volgt:

Naloxontest

- Intraveneus:

Dien 0,2 mg naloxon intraveneus toe. Als er na 30 seconden geen bijwerkingen optreden, dient u een dosis van 0,6 mg naloxon intraveneus toe. Blijf de patiënt gedurende 20 minuten observeren voor tekenen van ontwenning.

- Subcutaan:

Dien 0,8 mg naloxon subcutaan toe. Observeer de patiënt gedurende 20 minuten voor tekenen en symptomen van ontwenning.

Als er ontwenningsverschijnselen optreden, mag de behandeling met Naltrexon HCl aop niet worden ingesteld. Als het testresultaat negatief is, kan met de behandeling worden begonnen.

Bevestiging van de test: als er twijfel bestaat of de patiënt opioïdvrij is, moet de behandeling met Naltrexon HCl aop 24 uur worden uitgesteld. In dat geval moet de test worden herhaald met 1,6 mg naloxon.

Als er hierna geen reactie optreedt, kan aan de patiënt 25 mg naltrexonhydrochloride worden toegediend.

De behandeling met Naltrexon HCl aop mag alleen worden ingesteld wanneer het gebruik van de opioïde lang genoeg is gestaakt (ongeveer 5 tot 7 dagen voor heroïne en ten minste 10 dagen voor methadon).

Het is bekend dat het risico op zelfmoord hoger is bij verslaafden, met of zonder gelijktijdige depressie. De behandeling met Naltrexon HCl aop sluit dit risico niet uit.

Na een behandeling met Naltrexon HCl aop kunnen patiënten gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die opioïden bevatten.

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op dit moment zijn de klinische ervaring en experimentele gegevens over het effect van Naltrexon HCl aop op de farmacokinetiek van andere middelen beperkt. Gelijktijdige behandeling met Naltrexon HCl aop en andere geneesmiddelen moet voorzichtigheid worden betracht en zorgvuldig worden gecontroleerd.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat noch Naltrexon HCl aop, noch de belangrijkste metaboliet 6-β-naltrexol gemetaboliseerd worden door middel van humane CYP450-enzymen. Bijgevolg is het onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek van Naltrexon HCl aop beïnvloed wordt door geneesmiddelen die het cytochroom P450-enzym remmen.

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik: opioïdderivaten (analgetica, antitussiva, substitutietherapieën), centraal werkende antihypertensiva, (alfa-methyl-dopa).

Gelijktijdige toediening van Naltrexon HCl aop met opioïdbevattende medicatie moet worden vermeden.

Methadon in substitutietherapie: er bestaat een risico op het ontstaan van ontwenningssyndroom.

Gelijktijdig gebruik mits voorzichtigheid: barbituraten; benzodiazepinen, anxiolytica uitgezonderd benzodiazepinen (bijv. meprobamaat), hypnotica, sedatieve antidepressiva (amitriptyline, doxepine, mianserine, trimipramine), sedatieve H1-antihistaminica, neuroleptica (droperidol).

Na gelijktijdige toediening van Naltrexon HCl aop met thioridazine zijn er gevallen van lethargie en somnolentie gemeld.

Tot op heden is er geen interactie beschreven tussen cocaïne en naltrexonhydrochloride.

Uit gegevens afkomstig van veiligheids- en tolerantieonderzoek met gelijktijdige toediening van Naltrexon HCl aop en acamprosaat bij niet-behandelingzoekende alcoholafhankelijke personen blijkt dat de toediening van Naltrexon HCl aop de plasmaconcentratie van acamprosaat aanzienlijk verhoogde.

Interactie met andere psychofarmaca (bijv. disulfiram, amitriptyline, doxepine, lithium, clozapine, benzodiazepinen) is niet onderzocht.

Er zijn geen interacties bekend tussen Naltrexon HCl aop en alcohol.

Gelijktijdig gebruik met opioïdbevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van naltrexonhydrochloride tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). De gegevens zijn onvoldoende om de klinische relevantie hiervan vast te stellen. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Naltrexon HCl aop mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven, tenzij de behandelend arts van oordeel is dat de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Het gebruik van Naltrexon HCl aop bij zwangere, alcoholverslaafde patiënten die langdurige behandeling met opiaten of substitutietherapie met opiaten krijgen, of bij zwangere patiënten die opioïdafhankelijk zijn, houdt een risico in op acuut ontwenningssyndroom dat ernstige gevolgen kan hebben voor de moeder en de foetus (zie rubriek 4.4). De toediening van Naltrexon HCl aop moet worden gestaakt wanneer opiaatbevattende analgetica worden voorgeschreven (zie rubriek 4.5).

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van naltrexonhydrochloride tijdens borstvoeding. Het is niet bekend of Naltrexon HCl aop en 6- β -naltrexol in de moedermelk worden uitgescheiden. Borstvoeding wordt afgeraden tijdens behandeling met Naltrexon HCl aop.

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

Naltrexon kan het mentale en/of fysieke vermogen verminderen dat nodig is voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke handelingen zoals een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en hun frequentie:

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 bekende gegevens niet worden bepaald)

De bijwerkingen die met Naltrexon HCl aop worden waargenomen, lijken vergelijkbaar te zijn bij alcoholverslaafden en bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Ernstige bijwerkingen komen zelden voor.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: lymfadenopathie

Zelden: idiopathische trombocytopenische purpura

Psychische stoornissen

Zeer vaak: zenuwachtigheid, angst, insomnia

Vaak: prikkelbaarheid, affectieve stoornissen

Soms: hallucinatie, verwarde toestand, depressie, paranoia, desoriëntatie, nachtmerrie, agitatie, libidostoornis, abnormale dromen

Zelden: zelfmoordgedachte, poging tot zelfmoord

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, rusteloosheid

Vaak: duizeligheid

Soms: tremor, somnolentie

Oogaandoeningen

Vaak: traanproductie verhoogd

Soms: gezichtsvermogen wazig, oogirritatie, fotofobie, oogzwelling, oogpijn of asthenopie

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, palpitaties, elektrocardiogramverandering

Bloedvataandoeningen

Soms: bloeddruk fluctuatie, overmatig blozen

Ademhalingsstelselaandoeningen

Vaak: borstkaspijn

Soms: neusverstopping, neusongemak, rhinorroe, niezen, orofaryngeale pijn, sputum toegenomen, bijholteaandoening, dyspneu, dysfonie, hoesten, geeuwen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: abdominale pijn, nausea en/of braken

Vaak: diarree, constipatie

Soms: flatulentie, hemorroiden, ulcus, droge mond

Lever- en galaandoeningen

Soms: leveraandoening, bloed bilirubine verhoogd, hepatitis (Tijdens de behandeling kan een verhoging van levertransaminasen optreden. Na stopzetting van de behandeling met Naltrexon HCl aop daalden de transaminasen weer tot de uitgangswaarde binnen enkele weken).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: rash

Soms: seborrhoea, pruritus, acne, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: artralgie en myalgie

Soms: liespijn

Zeer zelden: rabdomyolyse

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: vertraagde ejaculatie, erectiele disfunctie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: pollakisurie, dysurie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: oorongemak, oorpijn, tinnitus, vertigo

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: orale herpes, tinea pedis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Algemene aandoeningen

Zeer vaak: asthenie

Vaak: dorst, energie verhoogd, koude rillingen, hyperhidrose

Soms: gestimuleerde eetlust, gewichtsverlies, gewichtstoename, pyrexie, pijn, perifere koude, het heet hebben

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

Symptomen

De klinische ervaring met overdosering van Naltrexon HCl aop bij patiënten is beperkt. Er is geen toxiciteit aangetoond bij vrijwilligers die gedurende zeven dagen 800 mg/dag kregen.

Behandeling

In geval van overdosering moeten patiënten gecontroleerd en symptomatisch behandeld worden in een omgeving met zorgvuldige patiëntbewaking.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij alcoholafhankelijkheid

ATC-code: N07BB04

Naltrexon is een specifieke opioïdantagonist met slechts minimale agonistische werking. De werking berust op stereospecifieke competitie met receptoren die zich voornamelijk in het centrale en perifere zenuwstelsel bevinden. Naltrexon gaat een competitieve binding aan met deze receptoren en blokkeert de toegang voor exogeen toegediende opioïden.

De behandeling met Naltrexon HCl aop leidt niet tot fysieke of psychische afhankelijkheid. Er is geen tolerantie waargenomen voor de opioïdantagonerende werking.

Naltrexon 50 mg filmomhulde tabletten verlaagt het risico op hervall en ondersteunt de abstinentie van opioïden.

Naltrexon 50 mg filmomhulde tabletten is een niet-aversieve behandeling en veroorzaakt geen reacties na gebruik van opioïden. Bijgevolg veroorzaakt het geen disulfiramachtige reactie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt Naltrexon HCl aop snel en nagenoeg volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd.

Het ondergaat een first-pass effect in de lever en de piekplasmaconcentratie wordt binnen ongeveer één uur bereikt.

Naltrexon wordt in de lever gehydroxyleerd; voornamelijk tot de belangrijkste actieve metabooliet 6- β -naltrexol en in mindere mate tot 2-hydroxy-3-methoxy-6- β -naltrexol.

De plasmahalfwaardetijd van Naltrexon HCl aop is ongeveer 4 uur, de gemiddelde bloedspiegel is 8,55 ng/ml en de plasma-eiwitbinding bedraagt 21%. De plasmahalfwaardetijd van 6- β -naltrexol bedraagt 13 uur.

Het geneesmiddel wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 60% van de oraal toegediende dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden als geconjugateerd 6- β -naltrexol en Naltrexon HCl aop.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Er is echter enig bewijs gevonden van levertoxiciteit bij oplopende dosering, aangezien er bij de mens een reversibele verhoging van leverenzymen is aangetroffen bij therapeutische en hogere doses (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Naltrexon (100 mg/kg, ongeveer 140 maal de therapeutische dosis bij de mens) veroorzaakte een aanzienlijke toename van schijndracht bij ratten. Er trad ook een afname van de drachtigheid op bij bevruchte vrouwelijke ratten. De relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend.

Er is aangetoond dat Naltrexon HCl aop een embryocidaal effect heeft bij ratten en konijnen bij doses van ongeveer 140 maal de therapeutische dosis bij de mens. Dit effect is aangetoond bij ratten die vóór en tijdens de dracht 100 mg/kg Naltrexon HCl aop kregen toegediend, en bij konijnen die behandeld werden met 60 mg/kg Naltrexon HCl aop tijdens de periode van organogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Cellulosepoeder

Microkristallijne cellulose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Crospovidon

Magnesiumstearaat

Filmomhulling: Opadry 31 F 27245 Beige

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 4000

Zwart ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootte: 7, 14, 28, 30 en 56 tabletten in een blisterverpakking van PCV/PVDC/aluminium.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

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

RVG 32392

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 19/12/2005
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning 13/07/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 7: 15 september 2021.