

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Naloxon HCl B. Braun 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 CZS en in het bijzonder ademhalingsdepressie die door natuurlijke of synthetische opiaten wordt veroorzaakt.
- Diagnose van een vermoedelijke acute overdosering of vergiftiging met opiaten.
- Volledig of gedeeltelijk herstel van ademhalings- en CZS-depressie bij neonaten van wie de moeders opiaten hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening**Algemeen**

Het geneesmiddel kan intraveneus (i.v.), intramusculair (i.m.) geïnjecteerd worden of als intraveneuze infusie gegeven worden.

Zie voor gevallen van onverenigbaarheid en instructies voor het verdunnen van het product de secties 6.2 en 6.6.

Intramusculaire toediening van Naloxon HCl B. Braun 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 B. Braun 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. toedienen 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 (b.v. dextropropoxyfeen, dihydrocodeïne, methadon) langer is dan die van naloxonhydrochloride, moeten de patiënten continu onder controle blijven, en waar nodig moeten herhaalde doses gegeven worden.

Volledig of gedeeltelijke 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 actieve 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 B. Braun 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 intervallen 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 mogelijke acute overdosering of intoxicatie met opiaten:

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 B. Braun 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 actieve stoffen dan opiaten wordt veroorzaakt.

Kinderen:

De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,01 mg/kg i.v. Als een bevredigende klinische reactie niet wordt verkregen, kan bij de volgende injectie de dosis worden verhoogd tot 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 B. Braun 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:

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 B. Braun 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 Naloxon HCl B. Braun 0,4 mg/ml 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

4.3 Contra-indicaties

Naloxon HCl B. Braun 0,4 mg/ml is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor naloxonhydrochloride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van dit geneesmiddel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naloxon HCl B. Braun 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 onvolledig zijn. Bij een onvolledige 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 nemen bij, het toedienen van Naloxon HCl B. Braun 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 3,8 mmol (88,5 mg) natrium per maximale dosis van 10 mg naloxonhydrochloride. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

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.

Het geneesmiddel dient niet toegepast te worden tijdens zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk.

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of naloxonhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden of dat zuigelingen die borstvoeding krijgen door naloxonhydrochloride worden beïnvloed. Het geven van borstvoeding dient daarom vermeden te worden gedurende een periode van 24 uur na toediening.

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

Patiënten die naloxonhydrochloride toegediend hebben gekregen om de effecten van opiaten op te heffen dienen gewaarschuwd te dat zij, gedurende ten minste een periode van 24 uur na toediening, niet aan het verkeer deel moeten nemen of machines te bedienen of zich bezig te 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: $\geq 1/10$;

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Zelden: $\geq 1/10,000$, $< 1/1000$;

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.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Misselijkheid

Vaak: Overgeven

Soms: Diarree, droge mond

Misselijkheid en braken 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 antagonisme 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); lokaal irritatie en ontsteking (na i.m. toediening)

Een hogere dosering dan aanbevolen in 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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Naloxonhydrochloride, een semi-synthetisch morfinederivaat (N-allyl-nor-oxymorfone), 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, zoals bij voorbeeld 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) geeft 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 activiteit. 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 maagdkanaal geabsorbeerd, maar is onderhevig aan een aanzienlijk first pass metabolisme en wordt snel geïnactiveerd na orale toediening. Hoewel het geneesmiddel oraal effectief is, zijn voor een volledig opiaat-antagonisme veel hogere dosissen nodig dan wat voor parenteraal toedienen vereist is. Daarom wordt naloxonhydrochloride parenteraal toegediend.

Distributie

Na parenteraal toedienen wordt naloxonhydrochloride snel in de lichaamweefsels en -vloeistoffen verdeeld, vooral in de hersenen, omdat het geneesmiddel sterk lipofiel is. Bij de volwassen mens wordt bij 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 wordt uitgescheiden.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebruikelijke studies met betrekking tot acute toxiciteit en toxiciteit na herhaalde toediening brachten geen bijzonder gevaar voor de mens aan het licht.

Naloxonhydrochloride was zwak positief in de Ames mutageniciteit en in vitro humane lymfocyten chromosoom aberratie testen en was negatief in de in vitro Chinese hamster V79 cell HGPRT mutageniciteit test en in een in vivo rat beenmerg chromosoom aberratie studie.

Studies ter bepaling van het carcinogeen potentieel van naloxonhydrochloride werden tot op heden niet uitgevoerd.

Dosisafhankelijke veranderingen in de snelheid van postnatale gedragontwikkeling 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 bevattende bisulfiet, metabisulfiet of anionen met een lange keten dan wel een hoog moleculair gewicht. Tevens mag het niet toegediend worden samen met een alkalische oplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen uitgezonderd de producten vermeld in sectie 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening

De oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt na eerste opening.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond voor een periode van 24 uur beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de verdunningen onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden en voorwaarden bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij mogen normaal 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

Bewaar de ampullen in de buitenverpakking ter bescherming tegen de invloed van licht.
Beneden 25 °C bewaren

Verdunde oplossingen beneden 25 °C bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze type I glazen ampul.

Verpakkingen van 5 of 10 ampullen à 1 ml

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor intraveneuze infusie dient Naloxon HCl B. Braun 0,4 mg/ml te worden verdund met natriumchloride 0,9% of glucose 5%.

5 ampullen Naloxon HCl B. Braun 0,4 mg/ml (2 mg) in 500 ml oplossing geeft 4 µg/ml.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Controleer het geneesmiddel voor gebruik visueel (en 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

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Duitsland

Telefoon: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

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

RVG 33994

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2006

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 24 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 21 maart 2018