

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nexodal 0,4 mg/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă de 1 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă conține 0,4 mg clorhidrat de naloxonă (sub formă de clorhidrat de naloxonă dihidrat).

Excipient: 1 ml conține sodiu 3,54 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră.

pH = 3,0 - 4,0

osmolalitate = 0,3 osmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inversarea completă sau parțială a efectelor deprimante ale SNC, în special deprimare respiratorie, determinate de opioide naturale sau de sinteză și agoniști/antagoniști parțiali ai opioidelor.

Confirmarea diagnosticului în cazul suspiciunii supradozajului acut sau intoxicației cu opioide.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Medicamentul poate fi administrat intravenos (i.v.), intramuscular (i.m.) sau sub formă de perfuzie intravenoasă.

Pentru incompatibilități și instrucțiuni referitoare la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.2 și 6.6.

Administrarea i.m. a clorhidratului de naloxonă trebuie efectuată numai în cazurile în care administrarea i.v. nu este posibilă.

Cel mai rapid efect este obținut prin administrare i.v., motiv pentru care aceasta reprezintă metoda de administrare recomandată în cazurile acute.

În cazurile în care clorhidratul de naloxonă este administrat i.m., este necesar să fie luat în considerare faptul că instalarea acțiunii este mai lentă decât în cazul injectării i.v.; totuși, în cazul administrării i.m., durata de acțiune este mai lungă decât în cazul administrării i.v. Durata de acțiune depinde de doză și de calea de administrare a clorhidratului de naloxonă, variind între 45 de minute și 4 ore.

În plus, trebuie luat în considerare faptul că dozele necesare în cazul administrării i.m. sunt, în general,

mai mari decât dozele necesare în cazul administrării i.v. și că schema terapeutică trebuie ajustată individual, în funcție de pacient.

Având în vedere că este posibil ca durata de acțiune a unor opioide să fie mai lungă decât cea a clorhidratului de naloxonă, pacientul trebuie monitorizat constant și trebuie administrate doze repetate, dacă este necesar.

Doze

Inversarea completă sau parțială a efectelor deprimante ale SNC, în special deprimare respiratorie, determinate de opioide naturale sau de sinteză și agoniști/antagoniști parțiali ai opioidelor.

Adulți

Doza este stabilită pentru fiecare pacient în parte pentru a obține răspunsul optim respirator în timpul menținerii unei analgezii adecvate. Injectarea i.v. a unei doze de 0,1 până la 0,2 mg clorhidrat de naloxonă este, de obicei, suficientă. Dacă este necesar, pot fi injectate i.v. doze suplimentare de 0,1 mg, la intervale de 2 - 3 minute până când se obțin respirația, precum și gradul de conștiență satisfăcătoare. O doză suplimentară administrată injectabil poate fi necesară ulterior, într-un interval de 1 până la 2 ore, în funcție de tipul substanței active care trebuie antagonizată (efect pe termen scurt sau eliberare prelungită), cantitatea administrată, timpul și modul de administrare.

Nexodal 0,4 mg/ml poate fi administrat alternativ și prin perfuzie i.v., dacă durata de acțiune a unor opioide este mai lungă decât cea a clorhidratului de naloxonă administrat în bolus i.v..

Viteza de perfuzare este determinată individual, în funcție de pacient, depinzând de răspunsul pacientului la administrarea în bolus i.v. și de reacția acestuia la perfuzia i.v. (vezi pct. 6.6).

Copii și adolescenți

Inițial, este necesară administrarea i.v. a unei doze de 0,01 - 0,02 mg clorhidrat de naloxonă pe kg, la intervale de 2-3 minute, până se obțin respirația și gradul de conștiență satisfăcătoare. Poate fi necesară administrarea de doze suplimentare la interval de 1 până la 2 ore, în funcție de răspunsul pacientului, de doza și durata de acțiune a opioidului administrat.

Doza la copii și adolescenți poate fi diferită, datorită recomandărilor locale.

Vârstnici

La pacienții vârstnici cu afecțiuni cardiovasculare preexistente sau la cei cărora li se administrează medicamente cu potențial cardiotoxic, clorhidratul de naloxonă trebuie utilizat cu precauție, deoarece la pacienții la care a fost administrat clorhidrat de naloxonă postoperator au apărut reacții adverse cardiovasculare grave, cum sunt tahicardia ventriculară și fibrilația.

Confirmarea diagnosticului și tratamentul în cazul suspiciunii supradozajului acut sau intoxicației cu opioide

Adulți

Doza uzuală inițială pentru adulți este de 0,4 - 2 mg clorhidrat de naloxonă, administrată intravenos. Dacă gradul dorit de inversare și îmbunătățirea funcției respiratorii nu se obțin imediat după injectarea i.v., poate fi repetată injectarea i.v., la intervale de 2-3 minute. Clorhidratul de naloxonă poate fi, de asemenea, injectat i.m., dacă administrarea i.v. nu este posibilă.

Dacă administrarea a 10 mg clorhidrat de naloxonă nu determină o îmbunătățire semnificativă, acest lucru sugerează că deprimarea este determinată complet sau parțial de alte condiții patologice sau alte substanțe active decât opioidele.

Copii și adolescenți

Doza uzuală inițială este de 0,01 mg clorhidrat de naloxonă /kg administrată i.v. Dacă nu se obține un răspuns clinic satisfăcător, poate fi administrată o doză suplimentară mai mare, de 0,1 mg/kg.

Individual, în funcție de pacient, poate fi necesară și perfuzarea i.v. Dacă administrarea i.v. nu este posibilă, Nexodal 0,4 mg/ml poate fi injectat i.m. (doza inițială 0,01 mg/kg), divizată în mai multe doze.

Dozele la copii și adolescenți pot fi diferite, datorită recomandărilor locale.

Nou-născuții ale căror mame au fost tratate cu opioide

Doza uzuală este de 0,01 mg clorhidrat de naloxonă per kg administrată i.v. Dacă funcția respiratorie nu este inversată la un nivel satisfăcător cu această doză, administrarea injectabilă poate fi repetată la intervale de 2 -3 minute. De asemenea, dacă administrarea i.v. nu este posibilă, Nexodal 0,4 mg/ml poate fi injectat i.m. (doza inițială 0,01 mg/kg).

Dozele la nou-născuți pot fi diferite, datorită recomandărilor locale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nexodal 0,4 mg/ml trebuie administrat cu precauție la pacienții cărora li s-au administrat doze mari de opioide sau care prezintă dependență fizică de opioide (inclusiv nou-născuții ale căror mame au dependență de opioide). În aceste cazuri, o inversare promptă și completă a efectelor opioidelor prin administrarea unei doze prea mari de Nexodal poate accelera apariția simptomatologiei de sevraj acut. Au fost descrise hipertensiune arterială, aritmii cardiace, edem pulmonar și stop cardiac. Acestea sunt valabile și în cazul nou-născuților acestor pacienți.

Pacienții care au răspuns satisfăcător la tratamentul cu clorhidrat de naloxonă trebuie monitorizați cu atenție. Efectul opioidelor poate fi mai lung decât efectul clorhidratului de naloxonă și pot fi necesare administrări injectabile ulterioare.

Administrarea de doze prea mari de clorhidrat de naloxonă la pacienții în stare postoperatorie poate determina inversarea netă a analgeziei, excitației și creșterea tensiunii arteriale. Inversarea prea rapidă a efectelor opioidelor poate determina greață, vărsături, transpirații sau tahicardie.

Clorhidratul de naloxonă nu este eficace în deprimarea sistemului nervos central determinată de alte medicamente, cu excepția opioidelor. Inversarea deprimării respiratorii induse de buprenorfină poate fi incompletă. Dacă apare un răspuns incomplet, respirația trebuie asistată mecanic.

Naloxona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare preexistente sau la pacienții care utilizează medicamente cu potențial cardiotoxic relativ (de exemplu, blocante ale canalelor calciului, beta-blocante, digoxină) (vezi pct. 4.8).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Fiecare fiolă cu 1 ml de soluție conține sodiu 3,54 mg.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul naloxonei se bazează pe interacțiunea dintre opioide și agoniștii opioidelor. La doze uzuale, naloxona nu interacționează cu barbiturice și tranchilizante. Datele privind interacțiunea cu alcoolul nu sunt invariabile. La pacienții cu intoxicație polimedimentoasă cu opioide și sedative sau alcool, rezultatele administrării naloxonei poate fi întârziată, în funcție de cauza intoxicației.

În cazul utilizării de naloxonă la pacienții cărora li s-a administrat buprenorfină ca analgezic, poate fi restabilită analgezia completă. Se presupune că acest efect este determinat de forma arcuită a curbei doză-răspuns a buprenorfinei, cu scăderea analgeziei la doze (prea) mari. Totuși, inversarea deprimării respiratorii determinate de buprenorfină este limitată.

În cazul administrării naloxonei în coma determinată de supradozajul cu clonidină, a fost raportată hipertensiune arterială gravă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea clorhidratului de naloxonă la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Medicamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Clorhidratul de naloxonă poate determina simptome de sevraj la nou-născut (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clorhidratul de naloxonă se excretă în laptele matern și nu s-a stabilit dacă sugarii alăptați sunt afectați de clorhidratul de naloxonă. De aceea, alăptarea trebuie evitată timp de 24 de ore după tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de naloxonă în scopul inversării efectelor opioidelor trebuie avertizați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje sau să fie angajați în alte activități care necesită efort fizic sau mintal pentru cel puțin 24 de ore, deoarece efectele opioidelor pot reveni.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții alergice (urticarie, rinită, dispnee, edem Quincke), șoc anafilactic

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, cefalee

Mai puțin frecvente: tremor, transpirații

Rare: convulsii, stare de tensiune

Convulsiile au apărut foarte rar în timpul administrării clorhidratului de naloxonă; totuși, nu a fost stabilită o relație cauzală cu administrarea medicamentului. Postoperator, administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată poate determina stare de tensiune.

Tulburări cardiace

Frecvente: tahicardie

Mai puțin frecvente: aritmie, bradicardie

Foarte rare: fibrilație, stop cardiac

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială

Hipotensiunea arterială, hipertensiunea arterială și aritmiile cardiace (inclusiv tahicardia ventriculară și

fibrilația) au apărut și în cazul utilizării postoperatorii a clorhidratului de naloxonă. Reacțiile adverse cardiovasculare au apărut mai frecvent postoperator la pacienții cu o afecțiune cardiovasculară preexistentă sau la cei cărora li s-au administrat alte medicamente care determină reacții adverse cardiovasculare similare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: edem pulmonar

Edemul pulmonar a apărut și în cazul utilizării postoperatorii a clorhidratului de naloxonă.

Tulburări gastro-intestinale:

Foarte frecvente: greață

Frecvente: vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, xerostomie

Greața și vărsăturile au fost raportate postoperator la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate. Totuși, nu a fost stabilită o relație cauzală, iar simptomele pot fi semne ale antagonizării prea rapide a efectului opioid.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rare: eritem polimorf

Eritemul polimorf a dispărut imediat după întreruperea administrării clorhidratului de naloxonă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: durere postoperatorie

Mai puțin frecvente: hiperventilație, iritație a peretelui vascular (după administrarea i.v.)

Postoperator, administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate poate determina reinstalarea durerii.

O inversare rapidă a efectului opioid poate determina hiperventilație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Având în vedere indicația terapeutică și indicele terapeutic larg, nu este de așteptat producerea supradozajului.

Administrarea intravenoasă a unor doze unice de 10 mg clorhidrat de naloxonă și administrarea subcutanată de doze repetate de până la 90 mg pe zi au fost tolerate fără reacții adverse sau modificări ale parametrilor de laborator.

Până în prezent, nu sunt cunoscute cazuri de intoxicație.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidoturi, codul ATC: V03AB15

Clorhidratul de naloxonă este un antagonist opioid specific care acționează competitiv asupra receptorilor opioizi. Prezintă o afinitate foarte mare pentru situsurile receptorilor opioizi și, ca urmare, deplasează atât agonștii opioizi, cât și antagonștii opioizi parțiali.

Clorhidratul de naloxonă nu contracarează deprimarea sistemului nervos central determinată de hipnotice sau alte non-opioide și nu are proprietățile „agoniste” sau de tip morfinic caracteristice altor antagonștii opioizi. Chiar și administrarea unor doze mari de medicament (de 10 ori doza terapeutică uzuală) determină analgezie nesemnificativă, doar ușoară somnolență, și nu determină deprimare respiratorie, efecte psihotomimetice, modificări circulatorii sau mioză.

În absența efectelor opioide sau a efectelor agoniste ale altor antagonștii ai opioidelor, clorhidratul de naloxonă nu exercită, în principiu, nicio activitate farmacologică. Deoarece clorhidratul de naloxonă, spre deosebire de nalorfină, nu accentuează deprimarea respiratorie determinată de alte substanțe, acesta poate fi utilizat și pentru diagnosticul diferențial.

Clorhidratul de naloxonă nu a dovedit că determină toleranță sau dependență fizică sau psihică. În cazul dependenței de opioide, administrarea clorhidratului de naloxonă va exacerba simptomele dependenței fizice.

Atunci când se administrează intravenos, efectul farmacologic al clorhidratului de naloxonă apare în 2 minute.

Durata efectului antagonist depinde de doză, dar, în general, se situează în intervalul de la 45 de minute până la 4 ore.

Necesitatea administrării unor doze repetate depinde de cantitatea, tipul și calea de administrare a opioidului care trebuie antagonizat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, clorhidratul de naloxonă este rapid absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal, dar este metabolizat intensiv la nivelul primului pasaj hepatic și este rapid inactivat. Cu toate că administrarea orală a medicamentului este eficace, pentru antagonizarea completă a receptorilor opioizi sunt necesare doze mult mai mari decât cele utilizate în administrarea parenterală (biodisponibilitatea este de aproximativ 1/50 în comparație cu administrarea parenterală). Prin urmare, clorhidratul de naloxonă se administrează parenteral.

Distribuție

După administrarea parenterală, clorhidratul de naloxonă se distribuie rapid în țesuturile și lichidele organismului, în special la nivelul creierului, deoarece medicamentul este foarte lipofil. După atingerea concentrației plasmatice maxime (la 15 minute după administrarea injectabilă), concentrația cerebrală este de 1,5 ori mai mare decât concentrația plasmatică.

La adulți, volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 2 l/kg.

Legarea de proteinele plasmatice variază între 32 și 45 %.

Clorhidratul de naloxonă traversează rapid placenta; cu toate acestea, nu se cunoaște dacă clorhidratul de naloxonă se distribuie în laptele matern.

Metabolizare

Clorhidratul de naloxonă se metabolizează rapid la nivelul ficatului, în principal prin conjugare cu acidul glucuronic și dezalchilare, cu reducerea cetogrupului-6. Clorhidratul de naloxonă și metaboliții săi se excretă în urină (70 % în 72 de ore).

Eliminare

Clorhidratul de naloxonă are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1-1,5 ore după administrarea parenterală. Timpul de înjumătățire plasmatică la nou-născuți este de aproximativ 3 ore. Clearance-ul corporal total este de 22 ml/min/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind evaluarea toxicității după doză unică sau după doze repetate.

Clorhidratul de naloxonă a fost slab pozitiv la testul Ames de mutagenitate și *in vitro* la testele de aberații cromozomiale pe limfocite umane și a fost negativ *in vitro* la testul de mutagenitate HGPRT pe celulele V79 de hamster chinezesc și *in vivo* în studiile de aberații cromozomiale la nivelul celulelor de măduvă osoasă efectuate la șobolan.

Până în prezent, nu au fost efectuate studii care să evalueze potențialul carcinogen al clorhidratului de naloxonă.

La șobolani, după expunerea *in utero* au fost raportate schimbări ale vitezei de dezvoltare neurocomportamentale postnatale dependente de doză și anormalități la nivel cerebral. În plus, la șobolani, au fost descrise creșterea mortalității neonatale și reducerea greutateii corporale după expunerea în timpul ultimei perioade de gestație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate la pct. 6.6.

Nexodal este incompatibil cu medicamente care conțin bisulfid, metabisulfid, anioni cu „catenă lungă” sau cu greutate moleculară mare. De asemenea, este incompatibil cu soluțiile alcaline.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere:

Medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare:

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de valabilitate în timpul administrării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să aibă o durată mai mare de 24 ore la 2° până la 8 °C, cu excepția situațiilor în care reconstituirea se desfășoară în condiții aseptice, controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Păstrați fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă incoloră, transparentă, de tip I.
O cutie conține 10 fiole a câte 1 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este numai pentru utilizare unică. Eliminați orice soluție neutilizată.
Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de folosire.
A se utiliza numai soluțiile limpezi și incolore, lipsite de particule.

Pentru perfuzia i.v., Nexodal 0,4 mg/ml se diluează cu soluție de clorură de sodiu 0,9 % masă/volum sau cu soluție de glucoză 5 % masă/volum.
5 fiole de Nexodal 0,4 mg/ml (2 mg) diluate în 500 ml determină obținerea unei concentrații finale de 4 micrograme/ml.
Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORPHA-DEVEL HANDELS und GmbH
Wintergasse 85/1B, 3002, Purkersdorf, Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6064/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020