

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naltrexone Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg naltreksonhydroklorid (naltrexon. hydrochlor.).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 192,85 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gulfargede, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatt på den andre.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til bruk som ekstra behandling innenfor et altomfattende behandlingsopplegg med psykologisk veiledning for rusavvente pasienter som har vært opioidavhengige (se pkt. 4.2 og 4.4), og alkoholavhengighet for å støtte avholdenhet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk hos voksne

Behandling med naltrekson bør innledes og overvåkes av egnede kvalifiserte leger.

Den første dosen av naltreksonhydroklorid bør være på 25 mg (halv tablett) for opioidavhengige pasienter etterfulgt av den vanlige dosen på én tablett daglig (= 50 mg naltreksonhydroklorid)

Hvis en dose mangler, overkommes dette med å gi 1 tablett daglig inntil neste vanlige administrasjon.

Naltrekson gitt til opioidavhengige personer kan forårsake livstruende abstinenssymptomer. Hvis bruk eller avhengighet av opoider er mistenkt, må pasienten gjennomgå en nalokson-provokasjonstest (se pkt. 4.4). Med mindre det kan bekreftes at pasienten ikke har tatt noen opoider i 7-10 dager (urinprøve) før oppstart av behandling med naltrekson.

Ettersom naltrekson er en tilleggsbehandling og en full bedringsprosess er individuelt variabel hos opioidavhengige pasienter, kan det ikke angis noen standard behandlingsvarighet. En innledende periode på tre måneder bør vurderes. Langvarig administrasjon kan imidlertid være nødvendig.

Anbefalt dose for alkoholavhengighet for å støtte avholdenhet er 50 mg daglig (1 tablett). Det anbefales ikke å gi en dose på over 150 mg på en enkelt dag, da dette kan føre til en høyere forekomst av bivirkninger.

Ettersom naltreksonhydroklorid er en tilleggsbehandling og en full bedringsprosess er individuelt variabel hos alkoholavhengige pasienter, kan det ikke angis noen standard behandlingsvarighet. En

innledende periode på tre måneder bør vurderes. Langvarig administrasjon kan imidlertid være nødvendig.

For å gjøre det lettere å etterleve regimet til en «tre ganger i uken» doseringsplan, kan doseringsregimet endres som følger: administrasjon av 2 tabletter (= 100 mg naltreksonhydroklorid) på mandag og onsdag, og 3 tabletter (= 150 mg naltreksonhydroklorid) på fredag.

Paediatrisk populasjon

Naltrekson skal ikke brukes på barn og ungdom under 18 år da det er mangel på data for denne aldersgruppen. Sikker bruk hos barn er ikke fastslått.

Eldre mennesker

Det foreligger ingen tilstrekkelige opplysninger om sikkerhet og effekt av naltrekson for denne indikasjonen hos eldre pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Akutt hepatitt
- Opioidavhengige pasienter med nåværende misbruk av opioider, da det kan resultere i akutt abstinenssyndrom
- Positivt screening-resultat for opioider eller ikke bestått nalokson-provokasjonstest
- Til bruk sammen med et opioidholdig legemiddel
- I kombinasjon med metadon (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I henhold til nasjonale retningslinjer bør behandlingen innledes og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av opioid- og alkoholavhengige pasienter.

Inntak av høye doser opioider samtidig med naltreksonbehandling kan føre til livstruende opioidforgiftning grunnet respirasjons- og sirkulasjonssvikt.

Abstinenssyndrom kan oppstå raskt hvis naltrekson brukes av opioidavhengige pasienter: de første symptomene kan oppstå i løpet av 5 minutter, de siste etter 48 timer. Behandling av abstinenssymptomer er symptomatisk. Det er ikke uvanlig at alkoholavhengige personer viser tegn på nedsatt leverfunksjon. Unormale leverfunksjonsprøveparametere er rapportert hos overvektige og eldre pasienter som fikk naltrekson i høyere doser enn anbefalt (opptil 300 mg/daglig).

Leverfunksjonskontroller bør utføres før og under behandling. Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot pasienter med leverenzymnivåer i serum som overstiger tre ganger normal verdi, og pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Unormale leverfunksjonsprøver er rapportert hos overvektige og eldre pasienter som tar naltrekson uten noen historie med narkotikamisbruk. Leverfunksjonsprøver bør utføres både før og under behandling.

Pasienter må advares mot samtidig bruk av opioider (f.eks. opioider i hostemedisiner, opioider i symptomatiske legemidler for forkjølelsesbehandling, eller opioider som finnes i legemidler mot diaré osv.) under naltrekson-behandling (se pkt. 4.3).

Behandling med naltrekson skal starte bare når bruken av opioider har stoppet i en tilstrekkelig lang periode (ca. 5 til 7 dager for heroin og minst 10 dager for metadon).

Dersom pasienten trenger opioidbehandling, f.eks. opioidanalgetika eller anestesi i nødssituasjoner, kan det hende at dosen må være høyere enn normalt. I slike tilfeller vil respirasjonsdepresjon og sirkulasjonseffekter være dypere og vare lenger. Symptomer relatert til frigjøring av histamin

(generalisert erytem, diaforese, kløe og andre manifestasjoner på hud og slimhinne) kan også lettere manifesteres. Pasienten krever spesiell oppmerksomhet og omsorg i slike situasjoner.

Under behandling med naltrekson skal smertefulle tilstander utelukkende behandles med ikke-opioide analgetika.

Pasienter bør advares om at store doser opioid for å overkomme blokkeringseffekten kan, etter seponering av naltrekson, resultere i en akutt opioid overdose, med mulig dødelig utfall.

Pasienter kan bli mer følsomme overfor legemidler med opioidinnhold etter behandling med naltrekson.

Pasienter som mistenkes for å bruke eller å være avhengige av opioider, må gjennomgå en nalokson-provokasjonstest, med mindre det kan bekreftes at pasienten ikke har tatt noen opioider i 7-10 dager (urinprøve) før oppstart av behandling med naltrekson.

Et abstinenssyndrom fremskyndet av nalokson vil være av kortere varighet enn tilbaketrekking fremskyndet av naltrekson.

Anbefalt prosedyre er som følger:

Intravenøs provokasjon

- Intravenøs injeksjon av 0,2 mg nalokson
- Hvis det ikke har oppstått noen bivirkninger etter 30 sekunder, kan en ytterligere injeksjon på 0,6 mg nalokson gis.
- Pasienten må overvåkes kontinuerlig i 30 minutter for mulige merkbare tegn på abstinenssymptomer.

Hvis abstinenssymptomer skulle oppstå, skal naltrekson-behandlingen ikke foretas. Hvis testresultatet er negativt kan behandlingen igangsettes. Dersom det er tvil om at pasienten er opioidfri, kan stimulansen gjentas med dosering på 1,6 mg. Dersom det ikke oppstår noen reaksjon etter dette, kan 25 mg naltreksonhydroklorid administreres til pasienten.

En naloksonhydroklorid-provokasjonstest bør ikke foretas hos pasienter med klinisk fremtredende abstinenssymptomer, og heller ikke i noen tilfeller av en positiv urinprøve for opioider.

Naltrekson metaboliseres i utstrakt grad i leveren og utskilles hovedsakelig i urinen. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrasjon av legemidlet til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Leverfunksjonstester bør utføres både før og under behandling.

Selvmordsrisikoen kan som kjent øke hos stoffmisbrukere, med eller uten samtidig depresjon. Behandling med naltrekson eliminerer ikke denne risikoen.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvetilstand laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon av naltrekson og et opioidholdig legemiddel bør unngås.

Foreløpig er det begrenset med klinisk erfaring og eksperimentelle data om effekten av naltrekson på farmakokinetikken av andre stoffer. Samtidig behandling med naltrekson og andre legemidler bør derfor utføres med forsiktighet, og bli fulgt nøye.

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

In vitro studier har vist at verken naltrekson eller dets viktigste metabolitt 6-β-naltreksol metaboliseres via humane CYP450-enzymene. Det er derfor lite sannsynlig at farmakokinetikken til naltrekson er påvirket av cytokrom P450-enzymhemmende legemidler.

Kombinasjoner som frarådes: opioidderativer (analgetika, antitussiva, substitusjonsbehandling), sentrale antihypertensiva, (alfa-metyldopa).

Samtidig administrasjon av naltrekson og et opioidholdig legemiddel bør unngås.

Metadon ved substitusjonsbehandling. Det er risiko for abstinenssyndrom.

Kombinasjoner som det må tas hensyn til: barbiturater; benzodiazepiner, anxiolytika bortsett fra benzodiazepiner (dvs. meprobamat), hypnotika, sedative antidepressiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, trimipramin), sedative antihistaminer H1, nevroleptika (droperidol).

Data fra en sikkerhets- og toleransestudie ved samtidig administrasjon av naltrekson med akamprosot hos ikke-behandlingssøkende, alkoholavhengige personer viste at administrasjon av naltrekson økte plasmanivået av akamprosot betydelig. Interaksjon med andre psykofarmakologiske legemidler (f.eks. disulfiram, amitriptylin, doxepin, litium, klopazepam, benzodiazepiner) er ikke undersøkt.

Til nå har det ikke vært beskrevet noen interaksjon mellom kokain og naltreksonhydroklorid.

Det er ingen kjente interaksjoner mellom naltrekson og alkohol.

For interaksjoner med opioidholdige legemidler, se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data om bruk av naltreksonhydroklorid under graviditet. Data fra dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dataene er utilstrekkelige for å vise klinisk relevans. Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Naltrekson bør bare gis til gravide kvinner der behandlende lege avgjør at de potensielle fordelene oppveier mulig risiko.

Bruken av naltrekson hos gravide, alkoholiserter pasienter som får langtidsbehandling med opioider eller substitusjonsbehandling med opioider, eller av gravide pasienter som er opioidavhengige, kan skape risiko for akutt abstinenssyndrom som kan medføre alvorlige konsekvenser for mor og foster (se pkt. 4.4). Administrasjon av naltrekson må seponeres dersom opiat-analgetika er foreskrevet (se pkt.4.5).

Amming:

Det er ingen tilgjengelige data om bruk av naltreksonhydroklorid under amming. Det er ukjent hvorvidt naltrekson eller 6-beta-naltreksol utskilles i menneskelig brystmelk. Det anbefales ikke å amme under behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Naltrekson kan svekke de nødvendige mentale og/eller fysiske ferdighetene som kreves for å utføre potensielt farlige oppgaver som å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rangert etter organklasse og deres frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

MedDRA-organklassesystem	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Oral herpes
	Fotsopp
Sykdommer i blod- og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Lymfadenose
Sjeldne	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Redusert matlyst
Psykiatriske lidelser:	
Svært vanlige	Nervøsitet
	Angst
	Insomni
Vanlige	Affektive lidelser
	Motløshet
	Irritabilitet
	Humørsvingninger
Mindre vanlige	Hallusinasjoner
	Forvirringstilstand
	Depresjon
	Paranoia
	Desorientering
	Mareritt
	Agitasjon
	Libidoforstyrrelser
	Unormale drømmer
Sjeldne	Selv mordstanker
	Selv mordsforsøk
Svært sjeldne	Eufori
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
	Søvnforstyrrelser
	Rastløshet
Vanlige	Svimmelhet
	Skjelving
	Vertigo
Mindre vanlige	Tremor
	Somnolens
Sjeldne	Talevansker
Øyesykdommer	
Vanlige	Økt tåreproduksjon
Mindre vanlige	Tåkesyn
	Øyeirritasjon
	Fotofobi
	Øyehevelse
	Øyesmerter
	Astenopi
Sykdommer i øre og labrynt	
Mindre vanlige	Ubehag i øret
	Øresmerter
	Tinnitus
	Vertigo
Hjertesykdommer	
Vanlige	Takykardi

	Palpitasjoner
	EKG-endring
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Blodtrykkssvingninger
	Rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Brystsmerter
Mindre vanlige	Nesetetthet
	Ubehag i nesen
	Rhinoré
	Nysing
	Orofaryngeal smerte
	Økt spyttproduksjon
	Bilhulesykdom
	Dyspné
	Dysfoni
	Hoste
	Gjesping
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Magesmerter
	Magekramper
	Kvalme eller oppkastfølelse
	Oppkast
Vanlige	Diaré
	Forstoppelse
Mindre vanlige	Flatulens
	Hemorroider
	Sår
	Tørr munn
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Lever sykdom
	Økt bilirubin i blodet
	Hepatitt
	I løpet av behandlingen kan det forekomme en økning av levertransaminaser. Etter seponering av naltrekson avtok transaminasene til baseline innen flere uker.
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Utslett
Mindre vanlige	Seboré
	Pruritus
	Akne
	Alopesi
Svært sjeldne	Eksantern
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	
Svært vanlige	Artralgi
	Myalgi
Mindre vanlige	Lyskesmerter
Svært sjeldne	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Urinretensjon
Mindre vanlige	Pollakiuri
	Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Forsinket ejakulasjon
	Eretil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Matthet
	Asteni
Vanlige	Mangel på matlyst
	Tørste
	Økt energi
	Frysninger
	Hyperhidrose
Mindre vanlige	Økt matlyst
	Vekttap
	Vektøkning
	Pyreksi
	Smerter
	Perifer kulde
	Varmefølelse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

- Det er begrenset klinisk erfaring med pasienters overdosering av naltrekson.
- Det var ingen tegn på toksisitet hos frivillige som fikk 800 mg/daglig i sju dager.

Behandling

- Ved overdosering, må pasienten undersøkes og behandles symptomatisk under tett overvåking.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved avhengighetslidelser. ATC-kode: NO7B B04

Naltrekson er en spesifikk opioidantagonist med minimal agonistisk aktivitet. Det virker ved stereospesifikk konkurranse med reseptorer som hovedsakelig er lokalisert i det sentrale og perifere nervesystemet. Naltrekson binder seg kompetitivt til disse reseptorene og blokkerer tilgang for eksogent administrerte opioider.

Behandling med naltrekson fører ikke til fysisk eller psykisk avhengighet. Ingen toleranse for den opioidantagonistiske effekten er observert.

Naltrexone Accord reduserer risiko for tilbakefall og støtter avholdenhet fra opioider.

Naltrexone Accord er en ikke-aversiv behandling og gir ingen reaksjoner etter inntak av opioider. Det medfører derfor ingen disulfiram-type reaksjon.

Virkningsmekanismen til naltrekson ved alkoholisme er ikke helt klarlagt, men en interaksjon med det endogene opioidsystemet er mistenkt å spille en viktig rolle. Alkoholforbruket hos mennesker har blitt antatt å bli forsterket gjennom en alkoholindusert stimulering av det endogene opioidsystemet.

Naltrekson er ikke en aversiv behandling og skaper ingen disulfiram-lignende negativ reaksjon når alkohol inntas.

Den fremtredende virkningen av naltreksonbehandling for alkoholavhengige pasienter synes å være en risikoreduksjon for et fullstendig tilbakefall med ukontrollert drikking etter å ha konsumert en begrenset mengde alkohol.

Dette gir pasienten en "ny sjanse" til å unnsnippe de ellers gjensidige forsterkende mekanismene for et totalt tilbakefall med fullstendig tap av kontroll. Naltrekson synes også å ha innvirkning på det primære suget, siden det er ikke-forsterkende på isolerte inntak av begrensede mengder med alkohol.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Naltrekson blir raskt og omtrent fullstendig absorbert fra mage-tarmkanalen etter oral administrasjon.

Biotransformasjon

Det gjennomgår first-pass effekt i leveren, og maks plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. én time.

Naltrekson blir hydroksylert i leveren til den viktigste aktive metabolitten 6-beta-naltreksol og, i mindre grad, til 2-hydroksy-3-metoksy-6-beta-naltreksol.

Plasma-halveringstiden til naltrekson er ca. 4 timer, og gjennomsnittlig blodnivå er 8,55 mg/ml med plasmaprotein-binding på 21 %. Plasma-halveringstiden for 6-beta-naltreksol er 13 timer.

Eliminasjon

Legemidlet utskilles hovedsakelig via nyrene. Omtrent 60 % av peroral dose er utskilt i løpet av 48 timer som glukuronidisert 6-beta-naltreksol og naltrekson.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avdekket ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Det foreligger imidlertid bevis på levertoksisitet med økt dose, siden reversible økninger av leverenzymmer har blitt funnet hos mennesker med terapeutiske og høyere doser (se pkt. 4.4 og 4.8).

Naltrekson (100 mg/kg, ca. 140 ganger human terapeutisk dose) forårsaket en betydelig økning i pseudo-svangerskap hos rotter. En reduksjon i svangerskapsrate på parede hunnrotter forekom også. Relevansen av disse observasjonene på human fertilitet er ikke kjent.

Naltrekson har vist seg å ha en embryotoksisk effekt på rotte og kanin når de gis i doser på omtrent 140 ganger human terapeutisk dose. Denne effekten ble demonstrert i rotter dosert med 100 mg/kg med naltrekson før og under drektighetsperioden, og kaniner ble behandlet med 60 mg/kg med naltrekson i løpet av organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E 433)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Naltrexone Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/Aclar – Alu blistere og Alu-Alu-blisterpakninger som inneholder 7, 14, 28, 30, 50 og 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10760

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.04.2016
Dato for siste fornyelse: 03.11.2020

10. OPPDATERINGSDATO

25.06.2021