

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naloxon PUREN 0,4 mg/ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Naloxonhydrochlorid

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,44 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend Naloxonhydrochlorid 0,4 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naloxon PUREN 0,4 mg/ml ist ein Opiat-Antagonist, ein Antidot.

Anwendungsgebiete:

- Aufhebung der atemdämpfenden Wirkung von Opioiden mit Ausnahme von Buprenorphin (postoperativ),
- Aufhebung von Koma und Atemdepression nach Opioidvergiftung (außer mit Buprenorphin).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Allgemeine Hinweise

Das Arzneimittel kann intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) injiziert oder als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Zu Inkompatibilitäten und Anweisungen für die Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitte 6.2 und 6.6.

Die i.m. Gabe von Naloxon PUREN 0,4 mg/ml sollte nur gewählt werden, wenn eine i.v. Gabe nicht möglich ist.

Am schnellsten tritt die Wirkung nach intravenöser Anwendung ein; daher wird empfohlen, Naloxon PUREN 0,4 mg/ml in Notfällen intravenös zu verabreichen.

Nach intramuskulärer Gabe von Naloxon PUREN 0,4 mg/ml setzt die Wirkung später als nach intravenöser Injektion ein, hält aber länger an. Die Wirkungsdauer ist von der Dosis und der Applikationsart von Naloxonhydrochlorid abhängig und beträgt 45 Minuten bis 4 Stunden.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die benötigten intramuskulären Dosen im Allgemeinen höher sind als die intravenösen und die Dosis an den Bedarf des einzelnen Patienten angepasst werden muss.

Da die Wirkungsdauer einiger Opiode (z. B. Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Methadon) länger sein kann als die von Naloxonhydrochlorid, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit bei Bedarf die Naloxonhydrochlorid-Applikation wiederholt werden kann.

Aufhebung der postoperativen Atemdämpfung

Erwachsene

Für eine optimale Verbesserung der Atemfunktion bei gleichzeitig angemessener Schmerzhemmung ist die Dosis für jeden Patienten individuell anzupassen. Üblicherweise ist eine i.v. Injektion von 0,1 bis 0,2 mg Naloxonhydrochlorid (circa 1,5 – 3 µg/kg) ausreichend. Gegebenenfalls können weitere Dosen von 0,1 mg intravenös in Abständen von 2 Minuten verabreicht werden, bis eine ausreichende Atemfunktion und Vigilanz erreicht sind. Je nach Art des Opioids, das antagonisiert werden soll (z.B. kurz- oder langwirksam), dessen Anwendungsform, der Dosis und der Anwendungszeit, können weitere Gaben von Naloxon PUREN 0,4 mg/ml nach 1 bis 2 Stunden notwendig werden. Naloxon PUREN 0,4 mg/ml kann alternativ als i.v. Infusion verabreicht werden.

Infusion: Die Wirkdauer einiger Opiode kann länger sein als die der intravenösen Naloxonhydrochlorid-Bolusinjektion. Daher sollte in Situationen, in denen eine durch derartige Substanzen induzierte Atemdepression bekannt ist oder vermutet wird, Naloxonhydrochlorid als Dauerinfusion verabreicht werden. Die Tropfgeschwindigkeit wird nach der Reaktion der Patienten auf die intravenöse Infusion und die vorher applizierten Bolusinjektionen individuell bestimmt.

Der Einsatz der kontinuierlichen Infusion sollte sorgfältig abgewogen und bei Bedarf die künstliche Beatmung angewendet werden.

Kinder

Initialdosis von 0,01 – 0,02 mg Naloxonhydrochlorid pro kg KG i.v. in Abständen von 2 bis 3 Minuten, bis eine ausreichende Atemfunktion und Vigilanz erreicht sind. Je nach Dosis und Wirkdauer des verabreichten Opiats und Ansprechen des Patienten können weitere Gaben im Abstand von 1 bis 2 Stunden notwendig werden.

Opioidintoxikation

Erwachsene

Die übliche Initialdosis beim Erwachsenen beträgt 0,4 – 2 mg Naloxonhydrochlorid i.v.. Falls die gewünschte Verbesserung der Atemfunktion nicht unmittelbar nach der ersten i.v. Gabe erzielt wird, kann sie in Abständen von 2 bis 3 Minuten wiederholt werden. Ist eine i.v. Applikation nicht möglich, kann Naloxon PUREN 0,4 mg/ml auch intramuskulär injiziert werden (übliche Initialdosis 0,4 – 2 mg). Wenn nach Gabe von 10 mg Naloxonhydrochlorid keine wesentliche Verbesserung beobachtet wird, kann man daraus schließen, dass die Atemdepression teilweise oder vollständig auf andere Krankheitsbilder oder andere Wirkstoffe als Opiode zurückzuführen ist.

Kinder

Die übliche Initialdosis bei Kindern beträgt 0,01 mg Naloxonhydrochlorid pro kg KG i.v. Falls diese Dosis nicht zur gewünschten Verbesserung des klinischen Bildes führt, kann eine weitere Injektion von je 0,01 mg/kg KG gegeben werden. Bei einzelnen Patienten kann auch eine i.v. Infusion erforderlich sein. Wenn kein intravenöser Zugang besteht, kann Naloxon PUREN 0,4 mg/ml auch i.m. (Initialdosis 0,01 mg/kg KG) in fraktionierten Dosen gegeben werden.

Hinweis

Die Dauer der Anwendung ergibt sich aus der Art des Opioids, das antagonisiert werden soll, dessen Anwendungsform, der Dosis und der Anwendungszeit. Auch bei der Behandlung von Kindern während der Geburt ist dies zu beachten, und bei Neugeborenen, deren Mütter opioidabhängig sind.

Ältere Patienten

Bei Anwendung von Naloxon PUREN 0,4 mg/ml bei älteren Personen mit vorbestehenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder nach Aufnahme von möglicherweise kardiotoxischen Substanzen ist Vorsicht geboten, da schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, wie ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern, bei postoperativen Patienten nach der Verabreichung von Naloxonhydrochlorid beobachtet wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten, einschließlich Neugeborenen von Müttern, die hohe Opioiddosen erhalten haben oder die physisch opioidabhängig sind. Bei diesen Patienten kann eine zu schnelle Antagonisierung der Opioidwirkungen ein akutes Entzugssyndrom provozieren. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Lungenödeme und Herzstillstand wurden beobachtet.

Da die Wirkungsdauer einiger Opiode die von Naloxonhydrochlorid übertrifft, sollte der Patient, auch wenn er zunächst zufriedenstellend auf Naloxonhydrochlorid ansprach, engmaschig überwacht werden, damit bei Bedarf die Applikation wiederholt werden kann.

Naloxonhydrochlorid ist wirkungslos bei nichtopioidbedingten zentralnervösen Dämpfungszuständen. Die Aufhebung der durch Buprenorphin induzierten Atemdepression kann unzureichend sein. Bei unzureichender Wirkung sollte zusätzlich künstlich beatmet werden.

Naloxon PUREN 0,4 mg/ml Injektionslösung



Nach der Anwendung von Opioiden während der Operation sollte eine überhöhte Dosierung von Naloxonhydrochlorid vermieden werden, da sie zu Erregung, Blutdruckerhöhung und klinisch deutlicher Aufhebung der Analgesie führen kann. Die zu schnelle Antagonisierung der Opioidwirkungen kann Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Tachykardie hervorrufen.

Naloxonhydrochlorid kann zu Hypotonie, Hypertonie, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Lungenödem führen. Diese Nebenwirkungen wurden am häufigsten nach der Operation von Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder nach Anwendung von Arzneimitteln mit ähnlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen beobachtet. Es konnte zwar keine direkte kausale Beziehung nachgewiesen werden, dennoch ist Vorsicht angezeigt bei Anwendung von Naloxon PUREN 0,4 mg/ml bei Patienten mit Herzerkrankungen oder Patienten, die relativ kardiotoxische Arzneimittel einnehmen (z.B. Kokain, Methamphetamin, zyklische Antidepressiva, Kalziumantagonisten, Betablocker, Digoxin), die ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Herzstillstand verursachen können.

Siehe Abschnitt 4.8.

Anwendung bei Neugeborenen:

Die Gabe von Naloxonhydrochlorid bei Neugeborenen sollte keine Wiederbelebensmaßnahmen ersetzen, sondern es sollte nur als zusätzliche Behandlung bei solchen Neugeborenen eingesetzt werden, die eine deutliche Atemdepression zeigen, und deren Mütter während des Geburtsvorgangs Opiode erhalten haben und bei denen Atemfunktionsstörungen auftreten.

Naloxon PUREN 0,4 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Naloxonhydrochlorid beruht auf der Wechselwirkung mit Opioiden und Opioidagonisten. Die Verabreichung von Naloxonhydrochlorid an opioidabhängige Patienten kann bei einigen ein ausgeprägtes Entzugssyndrom hervorrufen. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Lungenödem und Herzstillstand wurden beschrieben.

Bei einer Naloxonhydrochlorid-Standarddosis kommt es zu keiner Wechselwirkung mit Barbituraten und Tranquillanzien.

Die Datenlage zur Wechselwirkung mit Alkohol ist uneinheitlich. Bei Patienten mit Mehrfachintoxikation durch die Kombination von Opioiden mit Sedativa oder Alkohol ist abhängig von der Intoxikationsursache möglicherweise ein weniger rascher Wirkungseintritt nach Verabreichung von Naloxonhydrochlorid zu beobachten.

Bei Verabreichung von Naloxonhydrochlorid an Patienten, die Buprenorphin als Analgetikum erhalten haben, kann eine vollständige Analgesie wiederhergestellt werden. Man nimmt an, dass dieser Effekt durch die bogenförmige Dosis-Response-Kurve von Buprenorphin mit abnehmender Analgesie bei hohen Dosen bedingt ist.

Die Aufhebung der Buprenorphin-induzierten Atemdepression ist jedoch begrenzt.

Nach Verabreichung von Naloxonhydrochlorid bei Koma aufgrund einer Clonidinüberdosierung wurde über eine schwerwiegende Hypertonie berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Naloxonhydrochlorid liegen keine hinreichenden Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Naloxonhydrochlorid darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Naloxonhydrochlorid kann bei Neugeborenen Entzugssymptome hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxonhydrochlorid in die Muttermilch übergeht und es wurde nicht etabliert, ob gestillte Säuglinge durch Naloxonhydrochlorid beeinträchtigt werden. Daher sollte Stillen für 24 Stunden nach Applikation von Naloxon PUREN 0,4 mg/ml vermieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die Naloxonhydrochlorid zur Antagonisierung von Opioiden erhalten haben, dürfen mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die geistige Wachheit oder motorische Koordinationsfähigkeit erfordern, da die Opioidwirkungen erneut eintreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Fähigkeiten werden zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$;
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$;
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$;
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$;
 Sehr selten: $< 1/10.000$;
 Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen (Urtikaria, Rhinitis, Dyspnoe,

Quincke-Ödem), anaphylaktischer Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
 Gelegentlich: Tremor, Schwitzen
 Selten: Krampfanfälle, Nervosität

Selten wurden Krampfanfälle nach der Applikation von Naloxonhydrochlorid beobachtet; ein direkter ursächlicher Zusammenhang zwischen Auftreten der Krampfanfälle und Anwendung des Arzneimittels konnte allerdings nicht festgestellt werden. Eine höhere als die empfohlene Dosis nach der Operation kann zu erhöhter nervöser Erregbarkeit führen.

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie
 Gelegentlich: Arrhythmien, Bradykardie
 Sehr selten: Kammerflimmern, Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, Hypertonie

Bei Anwendung von Naloxonhydrochlorid in der postoperativen Phase wurden Hypotonie, Hypertonie und Herzrhythmusstörungen (einschließlich ventrikulärer Tachykardie und Kammerflimmern) beobachtet. Am häufigsten traten kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei postoperativen Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder bei Patienten auf, die andere Arzneimittel erhielten, die ähnliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Lungenödem

Bei postoperativer Anwendung von Naloxonhydrochlorid traten auch Lungenödeme auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit
 Häufig: Erbrechen
 Gelegentlich: Diarrhoe, Mundtrockenheit

Übelkeit und Erbrechen wurde bei Patienten nach der Operation beobachtet, wenn sie eine höhere als die empfohlene Dosis erhalten hatten. Jedoch konnte kein direkter ursächlicher Zusammenhang festgestellt werden; die Symptome könnten durch eine zu plötzliche Antagonisierung der Opioidwirkungen bedingt sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Erythema multiforme

Ein Fall von Erythema multiforme ging sofort nach Absetzen von Naloxonhydrochlorid zurück.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Postoperative Schmerzen

Gelegentlich: Hyperventilation, Reizung der Gefäßwand (nach i.v. Applikation); lokale Reizung und Entzündung (nach i.m. Applikation)

Eine höhere als die empfohlene Dosis nach der Operation kann zur Aufhebung der Schmerzhemmung führen.

Eine rasche Antagonisierung der Opioidwirkung kann Hyperventilation auslösen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Angesichts der Indikation und der großen therapeutischen Breite ist mit einer Überdosierung nicht zu rechnen. Einzeldosen von 10 mg Naloxonhydrochlorid i.v. sind ohne Nebenwirkungen oder Veränderungen von Laborwerten vertragen worden. Eine höhere als die empfohlene Dosis nach der Operation kann zum erneuten Auftreten von Schmerzen und erhöhter nervöser Erregbarkeit führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidot, Opiat-Antagonist
ATC-Code: V03 AB15

Naloxon ist ein spezifischer kompetitiver Opiat-Antagonist ohne für die Praxis bedeutende intrinsische Aktivität. Es hebt Atemdepression und Koma auf. In Abwesenheit von Opioiden oder von agonistischen Effekten anderer Opioid-Antagonisten zeigt Naloxon im Wesentlichen keine pharmakologische Eigenwirkung. Naloxon scheint derzeit der einzige verfügbare Antagonist zu sein, der für die spezifische Therapie einer Pentazocin-Überdosierung zur Verfügung steht.

Naloxon führt zu einem raschen Wirkungseintritt (1 bis 2 Minuten nach i.v. Gabe), die Wirkungsdauer hängt von der Applikationsart und Dosis ab. Der Wirkungsmechanismus beruht darauf, dass Naloxon die Bindung von Opioiden an die entspre-

chenden Rezeptoren kompetitiv hemmt, indem es selbst eine Bindung mit Opiatrezeptoren eingeht.

Es wurden 4 Rezeptorentypen postuliert, deren Aktivierung folgende Wirkungen hervorruft:

μ-Rezeptor: Analgesie, Atemdepression

kappa-Rezeptor: Analgesie, Sedierung

delta-Rezeptor: Modulation des μ-Rezeptors,

Analgesie, Atemdepression

sigma-Rezeptor: psychomimetische Effekte

Naloxon besitzt die größte Affinität zum μ-Rezeptor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Naloxon überwindet sehr rasch die Blut-Hirn-Schranke, was zum schnellen Wirkungseintritt führt. Der schnelle Abfall der Liquorkonzentration bedingt eine kurze Wirkdauer, die Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation beträgt bei Erwachsenen etwa 70 Minuten, bei Neugeborenen ca. 2,5 - 3,5 Stunden. Im Vergleich mit Morphium erfolgt der Eintritt von Naloxon in das ZNS 8 - 10mal schneller. Die maximale Morphinkonzentration im Gehirn wird jedoch länger aufrechterhalten als diejenige von Naloxon. Dies erklärt das mögliche Auftreten eines Rebound-Effektes. Naloxon wird überwiegend in der Leber metabolisiert und als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. Hauptmetabolit ist Naloxonglucuronid. Innerhalb von 72 Stunden werden etwa 70 % der applizierten Dosis im Urin wiedergefunden. Die Plasmaproteinbindung von Naloxon liegt im Bereich von 32 % - 45 %.

Plazentagängigkeit:

Untersuchungen am trächtigen Schaf zeigen einen raschen Plazentatransfer. 2 Minuten nach einer i.v. Gabe in das Muttertier ist Naloxon im Carotisblut des Föten nachzuweisen. Bei Neugeborenen, deren Mütter i.v. Gaben von Naloxon erhalten haben, wurden Naloxon-Plasmaspiegel gefunden, die auf einen leichten und raschen Plazentatransfer schließen lassen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien mit einmaliger und wiederholter Anwendung traten toxische Effekte erst bei Dosierungen auf, die deutlich über der humantherapeutischen Dosis liegen.

Naloxon wurde einer umfassenden Mutagenitätsprüfung unterzogen. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen beim Menschen nach therapeutischer Anwendung von Naloxon hinreichend sicher auszuschließen.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential wurden nicht durchgeführt.

Nach parenteraler (s.c.) Applikation von 5 mg Naloxon/kg KG/Tage an trächtige Ratten während der Organogenese wurden postnatal Verhaltensanomalien und cerebrale Veränderungen bei den Nachkommen beobachtet. Die subcutane Verabreichung von 1 bzw. 5 mg/kg Naloxonhydrochlorid an trächtige Ratten während der Foetalentwicklung führte nicht zu Schädigungen bei Neugeborenen und Jungtieren. Ein Einfluss von Naloxon auf die Fertilität bei Ratten wurde nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 1N, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Naloxon PUREN 0,4 mg/ml sollte nicht zu einer Infusionslösung gegeben werden, die Hydrogensulfid, Disulfit, langkettige oder hochmolekulare Anionen enthält. Auch sollte es nicht mit alkalischen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Verdünnte Injektionslösungen sind nur unmittelbar nach Verdünnung anzuwenden.

Verbleibende Reste in der Ampulle sind nach dem Anbruch zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen mit 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung (N2)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

6990.00.00

Naloxon PUREN 0,4 mg/ml Injektionslösung



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24.07.1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

08.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig