

Datum: 08.11.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121107-25876-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Naltrexon - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: IE/H/PSUR/0028/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Naltrexon** – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die <Produkt>-Therapie darf nicht begonnen werden bevor ein Naloxon-Provokationstest durchgeführt wurde und das Testergebnis negativ ist.

Naloxontest

- Intravenöse Gabe von 0.2 mg Naloxon. Treten innerhalb von 30 Sekunden keine Entzugssymptome auf, können weitere 0.6 mg Naloxon i.v. verabreicht werden. Der Patient sollte dann während der folgenden 30 Minuten kontinuierlich überwacht werden, um jedes Anzeichen eines Entzugssymptoms sofort zu erkennen.
- Subkutane Gabe von 0.8 mg Naloxon. Der Patient sollte dann 30 Minuten lang auf Entzugssymptome beobachtet werden.

Wenn ein Entzugssymptom auftreten sollte, darf die <Produkt>-Therapie nicht begonnen werden.

Bestätigung des Tests: Wenn noch Zweifel bestehen, dass der Patient tatsächlich opioidfrei ist, sollte der Beginn der Behandlung mit <Produkt> um 24 Stunden verzögert werden. In diesem Fall sollte der Test mit 1,6 mg Naloxon wiederholt werden.

Eine Behandlung mit <Produkt> sollte nur bei Patienten erwogen werden, die für mindestens 7-10 Tage opiatfrei sind.

Vor Beginn einer Therapie mit <Produkt> sollte dieser Test durch ein Urin-Screening bestätigt werden. Danach kann die Behandlung mit 25 mg Naltrexonhydrochlorid begonnen werden.

Eine höhere Dosis als 150 mg auch nur für einen einzigen Tag kann zu einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen führen und wird daher nicht empfohlen.

Anwendung beim Erwachsenen

Die Behandlung mit <Produkt> sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die empfohlene Dosis von Naltrexonhydrochlorid für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Tablette pro Tag).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre)

<Produkt> sollten nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Anwendung bei älteren Personen

Bei älteren Patienten, die mit <Produkt> behandelt wurden, waren keine altersspezifischen Dosisänderungen erforderlich.

Anwendung bei Personen mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung

Bei Personen mit schwerer Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung ist <Produkt> kontraindiziert. Patienten mit leichten bis mäßigen Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollten <Produkt> nur mit besonderer Vorsicht und engmaschiger Überwachung gegeben werden (siehe 4.4). Eine Anpassung der Dosis soll in Erwägung gezogen werden (siehe 5.2.)

Art der Anwendung

<Produkt> sollten mit einer kleinen Menge Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Es kann keine übliche Behandlungsdauer angegeben werden, da <Produkt> eine begleitende Therapieform darstellen und der Genesungsprozess bei opioidabhängigen Patienten, die auch psychologisch begleitet werden, individuell verschieden ist. Eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten wird empfohlen, wobei unter Umständen auch eine Therapieverlängerung nötig sein kann. Eine Wirksamkeit ist derzeit in kontrollierten Studien für den Zeitraum von bis zu 12 Monaten belegt. Naltrexonhydrochlorid verursacht weder psychische noch physische Abhängigkeit. Es gibt keine Abschwächung der antagonistischen Wirkung bei Langzeitbehandlungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Hepatitis
- schwere oder akute Lebererkrankung
- schwere Nierenerkrankung
- Patienten, die Opioid-Analgetika erhalten
- opiatabhängige Patienten, da akute Opiatentzugssymptome auftreten können
- Patienten mit Entzugssymptomen nach der Gabe von Naloxonhydrochlorid (positives Ergebnis des Naloxon Provokationstests)
- Patienten mit positivem Urintest auf Opiode



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Therapie sollte entsprechend den nationalen Richtlinien von einem Arzt mit Erfahrung mit opiat-abhängigen Patienten initiiert und überwacht werden.

Die Anwendung von <Produkt> muss bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung bzw. Leberfunktionsstörung aufgrund seiner hepatotoxischen Wirkung besonders vorsichtig erfolgen. Naltrexonhydrochlorid wird v.a. über die Leber metabolisiert und hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden. Deshalb soll man besonders Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen während der Therapie gut überwachen (s. Abschnitt 4.3).

Es ist nicht ungewöhnlich, dass die Leberfunktion von Opiatabhängigen beeinträchtigt ist. Bei älteren adipösen alkoholabhängigen Patienten wurden nach erhöhten Naltrexon-Dosen (bis zu 300 mg/Tag) veränderte Leberfunktionstests beschrieben.

Eine Schmerzbehandlung während der Therapie soll nur mit Nicht-Opioiden durchgeführt werden.

Bei opiatabhängigen Patienten können durch <Produkt> Entzugsserscheinungen ausgelöst werden - sie können innerhalb von 5 Minuten auftreten und bis zu 48 Stunden andauern. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen und kann eine Verabreichung von Opioiden umfassen.

Es wird empfohlen das Vorhandensein von Opioiden durch einen Naloxon-Provokationstest abzuklären. Durch Naloxonhydrochlorid ausgelöste Entzugssymptome sind von kürzerer Dauer als Entzugssymptome durch <Produkt>.

Der Naloxon-Provokationstest sollte weder bei Patienten mit klinisch erkennbaren Entzugssymptomen noch bei Patienten mit positivem Urinest auf Opioide durchgeführt werden.

Patienten sollten davor gewarnt werden, durch Anwendung hoher Dosen an Opioiden die Blockade wieder aufzuheben, da es nach dem Ende der Naltrexonwirkung zu einer akuten – möglicherweise tödlichen – Opioidüberdosierung kommen kann. Hohe Opioiddosen bei einer gleichzeitigen Naltrexonbehandlung können durch Beeinträchtigung der Atmung und des Kreislaufes zu einer lebensbedrohlichen Opioidvergiftung führen.

Nach der Behandlung mit <Produkt> können Patienten empfindlicher auf die Gabe opioidhaltiger Präparate reagieren.

Naltrexon kann eine transiente Erhöhung des diastolischen Blutdrucks verursachen, gefolgt von Absenkung der Körpertemperatur und Abnahme der Atemfrequenz.

Die Patienten müssen vor der begleitenden Anwendung von Opioiden (z.B.: Opioide in Hustenmitteln, Opioide zur symptomatischen Behandlung von Erkältungen oder Opioide in Mitteln gegen Diarrhoe, etc.) während der Therapie mit <Produkt> gewarnt werden.

Sollte ein Patient, der mit <Produkt> behandelt wird, in Notfällen doch eine Therapie mit Opioiden benötigen, z.B. Opioidanalgesie oder Anästhesie, kann die benötigte Dosis größer sein, um den gleichen therapeutischen Effekt zu erzielen. In diesen Fällen können auch Atemdepression und Kreislaufstörungen stärker sein und länger andauern. Nicht-rezeptor vermittelte Effekte können ebenfalls auftreten (z.B. Gesichtsschwellung, Juckreiz, Erythem, Diaphoresis und andere Haut und Schleimhauterscheinungen die durch Histaminfreisetzung bedingt werden)

Der Patient benötigt besondere Aufmerksamkeit und Überwachung durch geschultes Personal in einer medizinischen Einrichtung.

Das erhöhte Suizidrisiko bei Drogenabhängigen – mit oder ohne begleitende Depression – wird durch die Behandlung mit <Produkt> nicht verringert.



<Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactase-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.>*

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zurzeit gibt es nur begrenzte klinische Erfahrung und experimentelle Daten über die Wirkung von Naltrexon auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Naltrexon und anderen Arzneimitteln soll mit Vorsicht durchgeführt und sorgfältig überwacht werden.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass weder Naltrexonhydrochlorid noch der Hauptmetabolit 6- β -Naltrexol über die menschlichen CYP450 Enzyme metabolisiert werden. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik von Naltrexon von Substanzen beeinflusst wird, die die CYP450 Enzyme hemmen oder induzieren:

Sedativa: Opioidderivate (Analgetika, Antitussiva, Drogensatztherapie), Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika die nicht Benzodiazepine sind (z.B. Meprobamat), Hypnotika, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Trimipramin), sedative Antihistaminika H1, Antihypertonika, Baclofen, Thalidomid.

Eine gemeinsame Anwendung mit agonistisch wirkenden Opioidanalgetika, agonistisch-antagonistisch wirkenden Opioiden oder Opioiden in der Substitutionstherapie ist nicht empfohlen.

Eine gemeinsame Anwendung mit Barbituraten und Benzodiazepinen kann in Betracht gezogen werden.

Bis jetzt wurden keine Wechselwirkungen zwischen Kokain und Naltrexonhydrochlorid beschrieben.

Daten aus Sicherheits- und Toleranzstudien zur Co-Administration von Naltrexon und Acamprosat in nicht-behandlungssuchenden alkoholabhängigen Individuen zeigten, dass die Anwendung von Naltrexon den Acamprosat-Plasmaspiegel signifikant erhöhte. Wechselwirkungsstudien mit anderen Psychopharmaka (z.B. Disulfiram, Amitriptylin, Doxepin, Lithium, Clozapin, Benzodiazepine) wurden nicht durchgeführt.

Zurzeit sind keine Interaktionen zwischen Naltrexon und Alkohol bekannt.

Fälle von Lethargie und Somnolenz nach gemeinsamer Behandlung mit Naltrexon und Thioridazin wurden berichtet.

Bezüglich Wechselwirkungen mit opioidhaltigen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Daten über die Anwendung von Naltrexonhydrochlorid während der Schwangerschaft. Daten aus tierexperimentellen Studien haben allerdings Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Diese Daten sind nicht ausreichend, um daraus eine klinische Relevanz abzuleiten.

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollen <Produkt> nur nach strenger Abwägung von Nutzen und Risiko durch den behandelnden Arzt von schwangeren Frauen genommen werden.

Die Anwendung von Naltrexon bei schwangeren alkoholabhängigen Patienten die in Langzeittherapie mit Opiaten oder Ersatztherapie mit Opiaten sind, oder bei opioidabhängigen Schwangeren birgt das Risiko von akuten Entzugssymptomen mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für Mutter und Fötus (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Naltrexon muss unterbrochen werden wenn Opiatanalgetika verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.5).



Stillzeit

Es gibt keine klinischen Daten über die Anwendung von Naltrexonhydrochlorid während der Stillzeit. Es ist nicht bekannt, ob Naltrexon oder 6- β -Naltrexol in die Muttermilch abgegeben werden. Während einer Naltrexonbehandlung darf nicht gestillt werden.

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

<Produkt> können physische und psychische Fähigkeiten beeinflussen, weswegen von gefährlichen Aufgaben, wie Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen, abgesehen werden soll.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit gereiht:
Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: oraler Herpes, Fusspilz

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

Selten: idiopathische thrombozytopenische Purpura

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Nervosität, Angstzustände, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit

Häufig: Reizbarkeit, Gemütskrankheit

Gelegentlich: Halluzination, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, Depression, Paranoia,
Desorientierung, Albträume, Unruhe, ungewöhnliche Träume

Selten: Suizidgefährdung, Suizidversuch

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Unruhe

Häufig: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit,

Gelegentlich: Tremor

Selten: Sprachstörungen

Augenerkrankungen

Häufig: vermehrte Tränensekretion

Gelegentlich: Sehstörungen, Reizungen und Schwellungen des Auges, Photophobie,
Augenschmerzen oder Augenmüdigkeit, Farbensehchwäche

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrenbeschwerden, Ohrenscherzen, Tinnitus, Schwindel

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie, Herzklopfen, Abweichungen im EKG

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Ödeme, Hypertonie, Blutdruckschwankungen, Erröten

Selten: Synkope





Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Schmerzen in der Brust, Atemnot

Gelegentlich: nasale Kongestion, nasale Beschwerden, Rhinorrhoe, Niesen, oropharyngeale Beschwerden, vermehrtes Sputum, Sinusstörungen, Dyspnoe, Dysphonie, Husten, Gähnen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen und -krämpfe, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Durchfall, Verstopfung

Gelegentlich: Flatulenz, Hämorrhoiden, Ulcus, Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, erhöhte Bilirubinwerte, Hepatitis (Während der Behandlung kann es zu einem Anstieg an Lebertransaminasen kommen. Nach dem Absetzen von <Produkt> sinken die Transaminasen innerhalb von einigen Wochen wieder auf den ursprünglichen Wert).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag

Gelegentlich: Seborrhoea, Akne, Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Gelenk- und Muskelschmerzen

Gelegentlich: Leistenschmerzen

Sehr selten: Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention

Gelegentlich: Pollakisurie, Dysurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: verzögerte Ejakulation, verringerte Potenz, Libidostörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: körperliche Schwäche

Häufig: Durst, gesteigerte Energie, Schüttelfrost, Hyperhidrose

Gelegentlich: gesteigerter Appetit, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Fieber, Schmerzen, Kältegefühl in den Extremitäten, Hitzewallungen

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt nur wenig klinische Erfahrung mit Überdosierungen von Naltrexonhydrochlorid. Bei Versuchen mit Freiwilligen, die 800 mg Naltrexonhydrochlorid/Tag über eine Woche lang bekommen haben, gab es aber keine Hinweise auf Toxizität.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten permanent überwacht und symptomatisch behandelt werden.

*nur anführen, wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

