



Datum: 10.01.2014
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-140110-00003-A-PHV
Ihr Zeichen:

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung der PSURs im EU-HBD-Worksharing Projekt (Verfahrensnummer: IE/H/PSUR/0028/002) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Naltrexon** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Behandlung muss sichergestellt sein, dass der Patient opiatfrei ist (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

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

[...]

Eine Behandlung mit Naltrexon sollte nur bei Patienten erwogen werden, die ausreichend lange (siehe Abschnitt 4.4) opiatfrei sind.

Die Behandlung muss mit niedrigen Dosen von Naltrexon beginnen, entsprechend dem Schema zur Einleitung der Therapie.

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 bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)

<Produkt> werden nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da eine sichere Anwendung bei Kindern nicht nachgewiesen wurde.

Anwendung bei älteren Personen

Eine sichere Anwendung zur Behandlung von Patienten mit Opiatabhängigkeit wurde nicht nachgewiesen.

[...]

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Hepatitis oder Leberversagen
- Opiatabhängige Patienten, da akute Opiatentzugssyndrome auftreten können
- Patienten mit Entzugssymptomen nach der Gabe von Naloxonhydrochlorid (positives Ergebnis des Naloxon Provokationstests)
- Patienten mit positivem Urintest auf Opioide
- Kombination mit Opioid-hältigen Arzneispezialitäten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Kombination mit Methadon (siehe Abschnitt 4.5)
- schwere Nierenerkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei opiatabhängigen Patienten können durch Naltrexon 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.

Kontrolle der Leberfunktion

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 (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Leberfunktionsstörung ist bei opioidabhängigen Personen nicht ungewöhnlich.

Außerdem ist es nicht ungewöhnlich, dass alkoholabhängige Personen Anzeichen von eingeschränkter Leberfunktion zeigen. Bei älteren adipösen alkoholabhängigen Patienten (ohne Vorgeschichte eines Drogenmissbrauchs) wurden nach erhöhten Naltrexon-Dosen (bis zu 300 mg/Tag) veränderte Leberfunktionstests beschrieben.

Kontrollen der Leberfunktion müssen vor und regelmäßig während der Behandlung durchgeführt werden.

Feststellung der Opiatfreiheit:

- Urintest: Bei negativem Testergebnis und ohne Vorliegen klinisch erkennbarer Entzugssymptome ist das Ergebnis mittels Naloxontest abzusichern.
- Naloxontest:

Durch Naloxonhydrochlorid ausgelöste Entzugssymptome sind von kürzerer Dauer als Entzugssymptome durch Naloxon.

Das empfohlene Verabreichungsschema ist wie folgt:

- **Intravenös:** Intravenöse Gabe von 0,2 mg Naloxon. Treten innerhalb von 30 Sekunden keine Entzugssymptome auf, weitere 0,6 mg Naloxon i.v. verabreichen. Der Patient ist dann während der folgenden 30 Minuten kontinuierlich zu überwachen, um jedes Anzeichen eines Entzugssymptoms sofort zu erkennen.
- **Subkutan:** Subkutane Gabe von 0,8mg Naloxon.
Der Patient ist dann 30 Minuten lang auf Entzugssymptome zu beobachten.

Wenn ein Entzugssymptom auftreten sollte, darf die Naltrexon-Therapie nicht begonnen werden. Wenn das Testergebnis negativ ist, kann die Behandlung initiiert werden.

Bestätigung des Tests: Wenn noch Zweifel bestehen, dass der Patient tatsächlich opioidfrei ist, soll der Beginn der Behandlung um 24 Stunden verzögert werden. In diesem Fall soll der Test mit 1,6 mg Naloxon wiederholt werden. Der Naloxon-Provokationstest darf weder bei Patienten mit klinisch erkennbaren Entzugssymptomen noch bei Patienten mit positivem Urinest auf Opioide durchgeführt werden.

Eine Naltrexon-Behandlung darf erst begonnen werden, wenn das Opioid für einen ausreichenden Zeitraum (etwa 5 bis 7 Tage bei Heroin und mindestens 10 Tage bei Methadon) abgesetzt wurde.

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.

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 (siehe Abschnitt 4.3). Sollte ein Patient 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-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.>*

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Zurzeit ist die Erfahrung über die Wirkung von Naltrexon auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen begrenzt. Eine gleichzeitige Behandlung mit Naltrexon und anderen Arzneimitteln sollte mit Vorsicht durchgeführt und sorgfältig überwacht werden.

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.

Kontraindizierte Kombinationen

Eine gleichzeitige Anwendung von Naltrexon mit opioid-hältigen Arzneimitteln (Analgetika, Antitussiva, Drogenerersatztherapie) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Methadon bei Substitutionstherapie. Es besteht das Risiko, Entzugssymptome auszulösen

Nicht empfohlene Kombinationen

Eine gleichzeitige Anwendung von Naltrexon mit zentralen Antihypertonika (Alpha- Methyldopa) soll vermieden werden.

Eine gemeinsame Anwendung ist mit Vorsicht in Betracht zu ziehen mit:

Barbituraten, Benzodiazepinen, Anxiolytika, die nicht Benzodiazepine sind (z.B. Meprobamat), Hypnotika, sedativen Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Trimipramin), sedativen Antihistaminika H1, Neuroleptika (Droperidol)

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.

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

Zurzeit sind keine Interaktionen zwischen Naltrexon und Alkohol bekannt.

Bis jetzt wurden keine Wechselwirkungen zwischen Kokain und Naltrexonhydrochlorid beschrieben.

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 Abschnitt 5.3). Diese Daten sind nicht ausreichend, um daraus eine klinische Relevanz abzuleiten. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher soll <Produkt> nur dann von schwangeren Frauen genommen werden, wenn der behandelnde Arzt nach strenger Abwägung zu dem Urteil kommt, dass der Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

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. Es wird empfohlen, während einer Naltrexonbehandlung nicht zu stillen. <Bei Vorliegen einer Kontraindikation in der Stillzeit ist folgende Formulierung zu verwenden: „Während einer Naltrexonbehandlung darf nicht gestillt werden.“>

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

<Produkt> kann die physischen und/oder psychischen Fähigkeiten beeinflussen, weswegen von gefährlichen Aufgaben, wie Auto fahren 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Naltrexon beobachtet wurden, scheinen bei alkohol- und opioidabhängigen Patienten gleich zu sein.

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, Schlaflosigkeit

Häufig: Reizbarkeit, Gemütskrankheit

Gelegentlich: Halluzination, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, Depression, Paranoia,

Desorientierung, Alpträume, Unruhe, ungewöhnliche Träume

Selten: Suizidgedanken, Suizidversuch

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Unruhe

Häufig: Schwindelgefühl

Gelegentlich: Tremor, Somnolenz

Augenerkrankungen

Häufig: vermehrte Tränensekretion

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrenbeschwerden, Ohrenschmerzen, Tinnitus, Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Herzklopfen, Abweichungen im EKG

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckschwankungen, Erröten (Flushing)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Schmerzen in der Brust

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen

Häufig: Durchfall, Obstipation

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: Hautausschlag

Gelegentlich: Seborrhoea, Pruritus, Akne, Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Gelenk- und Muskelschmerzen

Gelegentlich: Leistenschmerzen

Sehr selten: Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Pollakisurie, Dysurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: verzögerte Ejakulation, erektile Dysfunktion, 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 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 sollen die Patienten permanent überwacht und symptomatisch behandelt werden.

* Bitte nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.