

Prenoxad

R F

Unimedic Pharma

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 0,91 mg/ml
(Tillhandahålls ej) (Klar och färglös vätska)

Medel vid förgiftningar, rent och specifikt antidot

Aktiv substans:

Naloxon

ATC-kod:

V03AB15

Läkemedel från Unimedic Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-09-16

Indikationer

Prenoxad är avsedd för:

- akut behandling som genomförs av behöriga personer i hemmet eller utanför sjukvårdsmiljö eller i en vårdinrättning, för totalt eller partiellt upphävande av CNS-depression, speciellt vid samtidig andningsdepression, orsakad av antingen naturliga eller syntetiska opioider.
- diagnos av misstänkt akut opiatöverdosering.
- behandling av vuxna och ungdomar 16 år eller äldre.
- Detta läkemedel är inte indicerat för behandling av barn och nyfödda i hemmet eller utanför sjukvårdsmiljö.

Kontraindikationer

Prenoxad är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot naloxonhydrokloriddihydrat eller mot något hjälpämne i detta läkemedel.

Dosering

Dosering

Prenoxad kan förskrivas till patient när förskrivaren har bedömt lämpligheten och kompetensen hos den person som ska administrera naloxon på lämpligt sätt.

Prenoxad administreras som intramuskulär injektion.

Prenoxad administreras som del av behandlingsinsats vid återupplivning vid misstänkt överdos, där opioidläkemedel kan vara inblandade eller misstänks vara inblandade. Det kan behöva ges utanför sjukvårdsmiljö. Därför bör *förskrivaren* enligt lokala riktlinjer vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att patienten grundligt förstår indikationerna och användning av Prenoxad. *Förskrivaren* ska enligt lokala riktlinjer granska innehållet i Prenoxad utbildningsmaterial tillsammans med patienten eller någon annan person som är lämplig att administrera Prenoxad.

Parenterala läkemedel ska om möjligt inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Om patienten inte verkar andas normalt: Om patienten inte andas normalt (dvs du har inte noterat 1 eller 2 andetag/inandningar hos patienten under 10 sekunders övervakning):

- Ring räddningstjänsten omedelbart och be om en ambulans, förklara att patienten är medvetslös och inte andas normalt
- Ge grundläggande livsuppehållande hjälp genom att upprepa 3 omgångar av 30 bröstkompressioner och 2 inblåsningar om det är möjligt.
- Ge en dos (0,4 ml) av Prenoxad;
- Öppna och montera Prenoxad
- Håll sprutan som en penna
- Injicera patienten med Prenoxad. Nålen ska föras in på utsidan av patientens lår eller i överarmens muskel i rät vinkel mot huden, rakt genom kläderna om så behövs.
- Tryck in kolven till den första svarta linjen
- Dra ut nålen från utsidan av patientens lår eller överarmens muskel och sätt tillbaka sprutan (med nålen fortfarande kvar) i hållaren i Prenoxadlådan. Den kommer att passa i hållaren även med kanylen kvar.
- Försök inte ta bort nålen eller lägga tillbaka den i höljet.
- Om patienten fortfarande inte andas normalt, upprepa ytterligare 3 omgångar av 30 bröstkompressioner och 2 inblåsningar följt av en dos 0,4 ml Prenoxad. Injicera Prenoxad enligt samma process och använd samma nål som tidigare. Upprepa detta så många gånger som behövs tills:
 - Patienten börjar andas normalt
 - Ambulansen kommer.
- När patienten andas normalt lägg patienten i framstupa sidoläge, liggande på ena sidan, med öppen mun och vänd mot marken. Stanna hos patienten och fortsätt att övervaka andningen.

Om patienten andas normalt, men inte kan bli väckt eller är medvetslös: Om patienten andas normalt (dvs du har noterat 1 eller 2 andetag/inandningar hos patienten under 10 sekunders övervakning) men är medvetslös eller inte kan väckas:

- Lägg patienten i framstupa sidoläge, liggande på sin ena sida, med öppen mun och vänd mot marken.
- Ge en dos (0,4 ml) av Prenoxad:

- Öppna och montera Prenoxad
- Håll sprutan som en penna
- Injicera patienten med Prenoxad. Nålen ska föras in på utsidan av patientens lår eller i överarmens muskel i rät vinkel mot huden, rakt genom kläderna om så behövs.
- Tryck in kolven till den första svarta linjen
- Dra ut nålen från utsidan av patientens lår eller överarmens muskel och sätt tillbaka sprutan (med nålen fortfarande kvar) i Prenoxadlådan. Den kommer att passa in i hållaren även med kanylen kvar.
- Försök inte ta bort nålen eller lägga tillbaka den i höljet.
- Ring räddningstjänsten och be dem skicka en ambulans och förklara att du har en patient som är medvetslös men ser ut att andas.
- Om patienten inte vaknar upp/återfår medvetandet, lägg patienten i framstupa sidoläge och injicera fler doser av Prenoxad med 2-3 minuters intervall. Injicera Prenoxad enligt samma process och använd samma nål som tidigare dvs hålla sprutan som en penna, injicerar i rät vinkel mot huden och tryck ner kolven till nästa svarta linje. Upprepa detta så många gånger som behövs tills:
- Patienten återfår medvetandet
- Ambulansen kommer
- Stanna hos patienten och fortsätt att övervaka andningen. Försämrats andningen ge 0,4 ml Prenoxad varannan till var tredje minut. Om patientens andning blir mindre frekvent eller upphör, kan du behöva ge livsuppehållande behandling.

Vuxna:

Opioidöverdosering (känd eller misstänkt).

Allmän användning

400 mikrogram eller 0,4 ml Prenoxad ges som intramuskulär injektion i utsidan av låret eller i musklerna på överarmen som en del av behandling vid återupplivning. Dosen på 0,4 ml kan upprepas varannan till var tredje minut vid efterföljande återupplivningsförsök tills hela innehållet i en spruta har använts.

OBS. Effektdurationen för vissa opioider, t.ex. dihydrokodein och metadon kan vara längre än en intramuskulär dos av naloxon. I situationer där en av dessa opioider är kända eller misstänkta rekommenderas att en infusion av Naloxon ges för att producera kvarstående antagonism mot opioiden utan upprepad injektion. Detta ska utföras i en vårdinrättning.

Barn:

Denna produkt är inte indicerad för denna patientpopulation i hemmiljö. I händelse av att ett barn ges eller tar en opioid på ett olämpligt sätt bör ambulans tillkallas och återupplivning påbörjas om det behövs.

Neonatal användning:

Detta läkemedel är inte indicerat för denna patientpopulation i hemmiljö.

Äldre:

Används som för vuxna.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Prenoxads säkerhet och effektivitet hos patienter med nedsatt njurfunktion/svikt har inte fastställts i kliniska prövningar. Försiktighet bör iaktas och patienterna övervakas när Prenoxad injektionsvätska, lösning i förfylld spruta administreras till denna patientgrupp.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Prenoxads säkerhet och effektivitet hos patienter med leversjukdom har inte fastställts i väl kontrollerade kliniska studier. I en liten studie på patienter med levercirros var plasmakoncentrationen av naloxon ungefär sex gånger högre än hos patienter utan leversjukdom. Administrering av naloxon hade en urindrivande effekt hos patienter med cirros. Försiktighet bör iaktas när Prenoxad ges till en patient med leversjukdom.

Administreringssätt:

Prenoxad är en steril lösning för injektion i en 2 ml förfylld graderad spruta. Förpackningen innehåller två nålar. Prenoxad används efter att en nål satts på sprutan (som förklaras med bilder i bipacksedeln) och nålen förts in i utsidan av patientens lår eller i överarmen, genom kläder vid behov, och injicering av en första dos (0,4 ml). Nålen och sprutan måste dras tillbaka efter varje dos och sprutan ska läggas tillbaka i hållaren i Prenoxadlådan. Lägg inte tillbaka nålen i höljet. Om ytterligare en dos bedöms vara nödvändig, ska sprutan föras in igen och en ny dos injiceras (till nästa svarta linje). Den andra nålen tillhandahålls som en ersättningsnål ifall den första skadas, till exempel vid punktering genom tjocka kläder eller av innehållet i fickor i en nödsituation.

Förskrivaren är enligt lokala riktlinjer ansvarig för att den enskilde personen får tillgång till lämplig utbildning så att den förstår hur och när man ska administrera Prenoxad.

Varningar och försiktighet

Patienterna måste instrueras i korrekt användning av Prenoxad.

Prenoxad är avsedd för akutbehandling och patienten bör rådask att söka medicinsk hjälp omedelbart.

Patienter som löper risk att drabbas av en opiatöverdosering och/eller annan person som kan hjälpa till att administrera Prenoxad till en patient som drabbats av en sådan händelse bör noga instrueras om under vilka omständigheter detta potentiellt livräddande läkemedel ska användas.

Prenoxad ska ges med försiktighet till patienter som har som intagit stora opioiddoser eller som är fysiskt opiatberoende. Ett alltför snabbt upphävande av opioideffekten kan hos dessa patienter leda till akuta abstinenssymtom. Hypertension, arytmier, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats.

Det gäller även för nyfödda vars mödrar är beroende av sådana preparat.

Patienter som uppvisar ett tillfredsställande terapisvar på naloxon ska övervakas noggrant. Opioiderna kan ha en längre verkningstid än naloxon och upprepade injektioner kan därför behövas.

Naloxon har ingen effekt mot andningsdepression förorsakad av andra medel än opioider. Om andningsdepression inträffar efter överdosering med buprenorfin kan naloxon ge ofullständigt upphävande av andningsdepressionen. Skulle ofullständigt svar uppstå efter naloxonadministration ska andningsfunktionen upprätthållas med hjälp av mekanisk ventilation.

Naloxon har rapporterats inducera hypotoni, hypertoni, ventrikulär takykardi, flimmer och lungödem. Dessa biverkningar har observerats hos patienter som har hjärt-kärlsjukdomar eller som har använt läkemedel med liknande kardiovaskulära biverkningar. Även om inga direkta orsakssamband har visats, ska försiktighet iakttas vid administrering av Prenoxad till patienter med hjärtsjukdom eller som behandlas med läkemedel med kardiotoxisk effekt som kan orsaka ventrikulär takykardi, flimmer och hjärtstillestånd (t.ex. kokain, metamfetamin, cykliska antidepressiva läkemedel, kalciumantagonister, betablockerare, och digoxin).

Prenoxad ges till patienter för att upphäva effekterna av opioidöverdosering som i sig har stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml dos och är näst intill "natriumfritt". Förutom injektion av Prenoxad behövs även andra återupplivningsåtgärder såsom fria luftvägar och vid behov konstgjord andning och hjärtmassage hos opioidöverdoserade patienter.

Nedsatt njurfunktion/svikt: Prenoxads säkerhet och effekt hos patienter med nedsatt njurfunktion/svikt har inte fastställts i kliniska prövningar. Försiktighet bör iakttas och patienterna övervakas när Prenoxad administreras till denna patientgrupp.

Leversjukdom: Prenoxads säkerhet och effekt hos patienter med leversjukdom har inte fastställts i väl kontrollerade kliniska studier. I en liten studie på patienter med levercirros var plasmakoncentrationen av naloxon ungefär sex gånger högre än hos patienter utan leversjukdom. Administration av naloxon hade en urindrivande effekt hos patienter med cirros. Försiktighet bör iakttas när Prenoxad ges till en patient med leversjukdom.

Interaktioner

Effekten av Prenoxad beror på dess interaktioner med opioider och opioidagonister. Vid administrering till opiatberoende patienter, kan Prenoxad ge abstinensbesvär mot vissa substanser. Hypertoni, arytm, lungödem och hjärtstillestånd har rapporterats.

I samband med administrering av standarddoser Prenoxad förekommer inga interaktioner med barbiturater och lugnande medel t.ex. bensodiazepiner och antipsykotika.

Data gällande interaktioner med alkohol är inte enhälliga. Hos patienter med blandintoxikation orsakade av opioider och lugnande medel eller alkohol, kan terapivaret på en behandling med naloxonhydroklorid fördröjas hos vissa patienter, beroende på vilket ämne som orsakat intoxicationen.

Upphävnig av andningsdepression orsakad av buprenorfin kan vara begränsad.

Allvarlig hypertoni har rapporterats vid administrering av naloxon vid fall av koma förorsakad av överdos med klonidin.

Prenoxad bör ges med försiktighet till personer, inklusive nyfödda till mödrar med känt eller misstänkt opioidberoende. I dessa fall kan en abrupt och fullständig reversering av den narkotiska effekten utlösa ett akut abstinenssyndrom.

Graviditet

Kliniska data från behandling av gravida kvinnor är otillräckliga.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Den potentiella risken för människa är okänd.

Detta läkemedel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Naloxon kan orsaka abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Vid reproduktionsstudier på möss och råttor, som fick 4 respektive 8 gånger dosen, till en människa på 50 kg som får 10 mg/dag (när den baseras på ytan eller mg/m^2), visade naloxon ingen negativ effekt på fertilitet.

Amning

Det är inte känt om naloxon passerar över i bröstmjolk och det är inte fastställt om spädbarn som ammas påverkas av naloxon. Amning bör därför undvikas under de första 24 timmarna efter behandling.

Fertilitet

Vid reproduktionsstudier på möss och råttor, som fick 4 respektive 8 gånger dosen, till en människa på 50 kg som får 10 mg/dag (när den baseras på ytan eller mg/m^2), visade naloxon ingen negativ effekt på fertilitet.

Trafik

Prenoxad ges till patienter för att upphäva effekterna av opioidöverdosering, som i sig har stor effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Eftersom effekten av opioiden kan återkomma, bör patienter varnas för att ge sig ut i trafiken eller använda maskiner.

Biverkningar

Följande biverkningar är rangordnade enligt organklass och frekvens:

Mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$)

Vanliga biverkningar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga biverkningar ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer						Feber ²
Immunsystemet					Allergiska reaktioner (urtikaria, rinit, dyspné, Quinckes ödem), anafylaktisk chock	
Psykiska störningar						Nervositet ² , rastlöshet ² , irritabilitet ²
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk	Tremor, svettning	Krampanfall ³ , nervspänning		
Hjärtat		Takykardi ¹	Arytmi ¹ , bradykardi ¹		Flimmer ¹ Hjärtstillestånd ¹	
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni ¹				
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Lungödem		Rinnande näsa och nysningar ² , gäspningar ³
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	Diarre ² , muntorrhet			
Hud och subkutan vävnad					Erythema multiforme Ett fall av erythema multiforme gick över av sig självt så fort administrerades	Piloerektion ²

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					ringen av naloxon avbröts.	
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Svaghet ² , frossa ² ,
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Postoperativ smärta	Hyperventilation, irritation i kärlväggen (efter intravenös administrering), lokal irritation och inflammation (efter intramuskulär administrering).			Död vid för abrupt upphävande av opioideffekterna
Undersökningar						Ökat blodtryck vid för abrupt upphävande av opioideffekterna

¹ vid alltför abrupt upphävande av opioideffekterna (**se Varningar och försiktighet**)

² symtom på akuta abstinenssymtom, vid ett alltför abrupt upphävande av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan drabbas (**se Varningar och försiktighet**)

³ Kramper har inträffat i sällsynta fall efter administrering av naloxon; dock har ett orsakssamband med läkemedlet inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Den kliniska erfarenheten är begränsad vid överdosering med naloxon hos människor.

Vuxna patienter: I en studie på friska frivilliga och morfinberoende personer, fick deltagarna subkutant en enkeldos på 24 mg/70 kg, som inte visade någon toxicitet.

I en annan studie fick 36 patienter med akut stroke en bolusdos på 4 mg/kg (10 mg/m²/min) naloxon omedelbart följt av 2 mg/kg/timme under 24 timmar. Det fanns några rapporter om allvarliga biverkningar: kramper (2 patienter), svår hypertoni (1) och hypotoni och/eller bradykardi (3).

Vid doser på 2 mg/kg till friska individer, har minnesförsämring rapporterats.

Barn: Upp till 11 doser på 0,2 mg naloxon (2,2 mg) har administrerats till barn efter överdos av difenoxylhydroklorid med atropinsulfat. Barnrapporterna inkluderar ett 2½ årigt barn som av misstag fick en dos på 20 mg naloxon och ett 4½ årigt barn som fick 11 doser under en 12-timmarsperiod, där ingen hade biverkningar.

Patientuppföljning: Patienter som överdoserats med Prenoxad bör behandlas symtomatiskt i en väl övervakad miljö. Läkare bör kontakta giftinformationscentralen för den mest up-to-date tillgängliga informationen gällande patientuppföljning.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Naloxon är en kompetitiv antagonist till μ , δ och κ -opioid-receptorer. Naloxon är mest potent vid μ -receptorn. Naloxon ensamt, uppvisar mycket liten effekt. Naloxon metaboliseras snabbt i levern, och dess effekt varar bara 1-2 timmar, vilket är mycket kortare än för de flesta morfinliknande läkemedel. Det måste därför ges upprepade gånger och om det ges i högre doser undantränger den snabbt effekten av morfin och andra opioider. Om naloxon ges intravenöst är den insättande effekten snabbast, ger en omedelbar verkan som är något långsammare efter intramuskulär injektion, där effekt inträffar efter ca 2 minuter. Respons för naloxon var 94% om det gavs intramuskulärt och 90% om det gavs intravenöst, även om skillnaden inte var signifikant. Subkutan injektion är både långsammare att administrera och att visa effekt. Intramuskulär injektion är det vanligaste användningssättet vid icke-medicinsk miljö enligt publicerade studier. Prenoxad är avsett för intramuskulär administrering.

Klinisk effekt

I en klinisk studie hos patienter ($n = 9$) med narkotisk opioidöverdosering återfick patienterna medvetandet omedelbart efter intravenös injektion av 0,4 - 1,2 mg naloxon givet i upprepade doser under 3 minuter. En ökning av andningsfrekvens och volym noterades tillsammans med en ökning av det systoliska blodtrycket och vidgning av pupillerna.

Farmakokinetik

Absorption

Naloxon absorberas snabbt efter oral administrering men omfattande första passage metabolism gör denna väg otillförlitlig. Hos friska frivilliga ($n = 6$) visade intramuskulär naloxon en relativ biotillgänglighet på 35% jämfört med den intravenösa vägen.

Distribution

Naloxon är mycket lipidlöst och distribueras därmed snabbt i hela kroppen, med en distributionsvolym på 5,1 kg/l. Höga koncentrationer förekommer i hjärnan, njure, lunga, hjärta och skelettmuskel. Hjärna/serum förhållandet har uppskattats till 1,5-4,6, ca 15 gånger högre än för morfin. Nivåer av naloxon i det centrala nervsystemet är kortlivade då snabb omfördelning sker och detta kan förklara dess korta effektduration. Cirka 50% av naloxon är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin.

Metabolism

När naloxon når levern genomgår den en omfattande metabolism, nästan inget av läkemedlet utsöndras oförändrat. Naloxon metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering, med naloxon-3-glukoronidas som huvudmetaboliten.

Eliminering

Metaboliter utsöndras till stor del i urinen, 70% av dosen kunde återvinnas under 72 timmar. Hos nyfödda förlängs elimineringshalveringstiden på grund av minskad levermetabolism. Plasmahalveringstiden är 1-2 timmar.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data baserat på gängse studier avseende akut toxicitet och toxicitet vid upprepade doser visade inte några särskilda risker för människa.

Naloxon var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och i *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter. Däremot konstaterades negativa resultat i ett *in vitro*-genmutationstest på hypoxantin-guaninfosforibosyltransferas (HGPRT) från V79-celler från kinesisk hamster, och ett *in vivo*-test för kromosomavvikelse i benmärg hos råttor.

Studier avseende karcinogen potential hos naloxon saknas.

Dosberoende förändringar i nervsystemets och beteendets utvecklingstakt samt cerebrala avvikelser har observerats hos nyfödda råttor som exponerats för naloxon *in utero*. Dessutom har ökad neonatal dödlighet och minskad kroppsvikt konstaterats hos avkomma från råttor som exponerats för naloxon mot slutet av dräktighetstiden.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Aktiv substans är naloxonhydroklorid.

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 1 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 0,91 mg naloxonhydroklorid.

2 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta innehåller 2 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 1,82 mg naloxonhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: 2 ml lösning innehåller 0,018 g natriumklorid.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra, utspädd (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Naloxon bör inte blandas med preparat innehållande bisulfit, metabisulfit, långkedjiga anjoner med hög molekylvikt, samt lösningar med alkaliskt pH.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara sprutan i plastlådan. Ljuskänsligt.

Förvaras i originalförpackningen.

Särskilda anvisningar för destruktion

Kassera oanvänd lösning omedelbart efter användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 0,91 mg/ml Klar och färglös vätska
2 milliliter förfylld spruta, tillhandahålls ej*