

Respinal

M R F

DNE Pharma

Nässpray, lösning i endosbehållare 1,26 mg
(klar, färglös)

Medel vid opioidöverdos

Aktiv substans:

Naloxon

ATC-kod:

V03AB15

Läkemedel från DNE Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen
.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-02-28.

Indikationer

Respinal är avsett för akut behandling av känd eller misstänkt opioidöverdos som yttrar sig som andningsdepression och/eller depression av centrala nervsystemet, både i och utanför vårdinrättningar.

Respinal är avsett för vuxna.

Respinal ersätter inte akut läkarvård.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 1,26 mg administrerat i en näsborre (en nässpray).

Om andningen stabiliserats ska patienten övervakas och placeras i stabilt sidoläge tills sjukvårdspersonal är på plats.

Respinal ges till opioidberoende patienter, särskilt då det föreligger risk för allvarliga abstinensbesvär. I vissa fall kan ytterligare doser vara nödvändiga. Lämplig maximal dos Respinal beror på situationen. Om patienten inte svarar ska den andra dosen administreras efter 2–3 minuter. Om patienten svarar på den första administreringen, men sedan får återfall av andningsdepression ska den andra dosen administreras omedelbart. Ytterligare doser (om tillgängliga) ska administreras omväxlande i höger och vänster näsborre och patienten ska övervakas medan akutsjukvård inväntas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Respinal har inte fastställts hos barn och ungdomar. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Administreringssätt

Nasal användning.

Respinal ska administreras så snart som möjligt för att undvika skada på det centrala nervsystemet eller dödsfall.

Utförliga anvisningar om hur Respinal ska användas ges i bipacksedeln och det finns en snabbstartguide i förpackningen. Dessutom ges utbildning via en video och ett patientinformationskort.

Behållaren innehåller endast en dos. Ladda eller testa inte behållaren före administrering. Återanvänd inte behållaren efter administrering.

Varningar och försiktighet

Instruera patienter/användare om korrekt användning av Respinal

Respinal är avsett att administreras som en del av en återupplivning vid fall av misstänkt överdos där opioida läkemedel kan vara involverade eller misstänks, troligen utanför vårdinrättningar. Förskrivaren ska därför vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att patienten och/eller personer som kan komma att administrera Respinal fullständigt förstår Respinals indikationer och användning.

Förskrivaren ska beskriva vilka symtom som tyder på sannolik diagnos på depression av centrala nervsystemet (CNS)/andningsdepression, indikationen och bruksanvisningen för

patienten och/eller personer som kan komma att administrera denna produkt till en patient med en känd eller misstänkt opioidöverdos. Detta bör utföras i enlighet med utbildningsmaterialet för Respinal.

Respinal innehåller en enkel dos naloxon. Patienter och vårdgivare ska därför få lämpliga instruktioner om hur behållaren används och att den inte ska laddas eller testas före administrering, samt att den inte kan återanvändas efter administrering av dosen (se avsnitt Dosering).

Övervakning av patientens respons

Administrera ytterligare doser enligt behov om patientens svar på behandlingen inte är tillräcklig eller om patienten svarar på behandlingen men sedan får återfall av andningsdepression. Se avsnitt Dosering.

Vikten av att uppsöka läkarvård

Patienter ska övervakas tills kvalificerad sjukvårdspersonal är på plats. Effekten av de flesta opioider kan vara längre än effekten av Respinal, vilket kan leda till återfall av andningsdepression och/eller depression av centrala nervsystemet efter initial förbättring av symtomen. Därför är det viktigt att genast uppsöka akut läkarvård och att hålla patienten under kontinuerlig övervakning.

Naloxons effektivitet

Naloxon har inte effekt mot depression av centrala nervsystemet eller andningsdepression som orsakats av icke-opioida läkemedel. Reverseringen av andningsdepression orsakad av partiella agonister eller blandade agonister/antagonister såsom buprenorfin och

pentazocin kan vara ofullständig och kräva högre doser naloxonhydroklorid eller upprepade administreringar. Intranasal absorption och effekt av naloxon kan vara förändrad hos patienter med skadade nässlemhinnor och septumdefekter. Vid ett ofullständigt svar ska andningen assisteras mekaniskt.

Opioidabstinenssyndrom

Snabb reversering av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan framkalla akut abstinenssyndrom. Abstinensens svårighetsgrad och duration beror på naloxondosen samt graden och typen av opioidberoende. Se avsnitt Biverkningar. Patienter som får opioider för lindring av kronisk smärta kan uppleva smärta och opioidabstinenssymtom när Respinal administreras.

Respinal innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid. Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

Interaktioner

Naloxon framkallar ett farmakologiskt svar på grund av interaktion en med opioider och opioidagonister. Vid användning av standarddoser naloxonhydroklorid förekommer ingen interaktion med barbiturater eller lugnande medel. När det administreras till opioidberoende personer kan naloxon orsaka akuta abstinenssymtom hos vissa individer. Hypertoni, hjärtarytmi, lungödem och hjärtstillestånd har beskrivits, oftare när naloxon används postoperativt (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Administrering av naloxon kan minska den analgetiska effekten av opioider som används främst för att ge smärtlindring på grund av dess antagonistiska egenskaper (se avsnitt Varningar och försiktighet).

När naloxon ges till patienter som har fått buprenorfin som ett analgetikum kan fullständig analgesi återställas. Denna effekt förmodas bero på den bågformade dos-responskurvan för buprenorfin med avtagande analgesi vid höga doser. Reversering av andningsdepression orsakad av buprenorfin är dock begränsad.

Data avseende interaktion med alkohol är oklara. Hos patienter med multipel intoxikation med opioider och sedativa medel eller alkohol, kan resultatet av naloxonadministreringen bli fördröjd, beroende på orsaken till intoxikationen.

Allvarlig hypertoni har rapporterats vid användning av naloxon i fall av koma orsakad av klonidinöverdos.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av naloxon i gravida kvinnor. Djurstudier har endast visat reproduktionstoxikologiska effekter vid maternellt toxiska doser. Den potentiella risken för människa är okänd. Respinal ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med naloxon.

Hos gravida kvinnor som har behandlats med Respinal ska fostret övervakas för tecken på fetal distress.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk hos människa och det har inte fastställts om spädbarn som blir ammade påverkas av naloxon. Eftersom naloxon praktiskt taget inte är oralt biotillgängligt är dess potential att påverka ett ammat spädbarn dock försumbar. Försiktighet bör iakttas när naloxon administreras till en ammande kvinna, men det finns ingen anledning att avbryta amningen. Ammade barn till mödrar som har behandlats med Respinal ska övervakas med avseende på sedering eller irritabilitet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av naloxon på fertilitet, men data från studier på råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter) visar inga effekter.

Trafik

Patienter som har fått naloxon för att upphäva effekterna av opioider ska uppmanas att inte köra bil, använda maskiner eller hålla på med andra aktiviteter som kräver fysisk eller mental ansträngning under minst 24 timmar, eftersom effekten av opioider kan återkomma.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste läkemedelsbiverkningen som observerats efter administrering av naloxon är illamående (mycket vanligt). Snabb reversering av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan framkalla akut abstinenssyndrom.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats med Respinal och/eller andra naloxoninnehållande läkemedel under kliniska studier samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. Biverkningarna anges nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenskategorierna har tilldelats de biverkningar som anses vara åtminstone möjligtvis relaterade till naloxon och definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga: Mindre vanliga:	Yrsel, huvudvärk Tremor
Hjärtat	
Vanliga: Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Takykardi Arytmi, bradykardi Hjärtflimmer, hjärtstillestånd
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotoni, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Hyperventilering
Mycket sällsynta:	Pulmonellt ödem

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Illamående
Vanliga:	Kräkningar
Mindre vanliga:	Diarré, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Hyperhidros
Mycket sällsynta:	Erythema multiforme
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Abstinenssyndrom (hos patienter som är beroende av opioider)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Drogabstinenssyndrom

Tecken och symtom på drogabstinens innefattar rastlöshet, irritabilitet, hyperestesi, illamående, kräkningar, gastrointestinal smärta, muskelspasmer, dysfori, sömnlöshet, ångest, hyperhidros, piloerektion, takykardi, blodtryckshöjning, gäspningar och pyrexia. Beteendeförändringar, inklusive våldsamt beteende, nervositet och agitation kan också observeras.

Blodkärl

I rapporter om intravenöst/intramuskulärt naloxon: hypotoni, hypertoni, hjärtarytmi (inkluderande kammartakykardi och kammarflimmer) och lungödem har förekommit med postoperativ användning av naloxon. Kardiovaskulära biverkningar har oftare förekommit hos postoperativa patienter med en preexisterande

kardiovaskulär sjukdom eller hos patienter som får andra läkemedel som ger liknande kardiovaskulära biverkningar.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Med tanke på indikationen och den breda terapeutiska marginalen är fall av överdosering inte att vänta. Engångsdoser på 10 mg naloxon som administrerats intravenöst har tolererats utan biverkningar eller förändringar i laboratorievärden.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Naloxon är ett semisyntetiskt morfinderivat (N-allyl-nor-oxymorfon) och en specifik opioidantagonist som motverkar den opioida effekten genom att tävla om samma bindningsplatser på receptorn. Effekten beror på antagonism av μ -, κ - och delta-opioidreceptorer. Antagonismen av μ -receptorn återställer respirationen.

Farmakodynamiska effekter

Naloxon motverkar effekten av opioider, inklusive andningsdepression, sedering och hypotoni. Det har mycket hög affinitet till opioidreceptorer och undantränger därför såväl opioidagonister som partiella antagonister, t.ex. pentazocin och nalorfin. Naloxon motverkar inte depression av centrala nervsystemet orsakad av hypnotika eller andra icke-opioida medel och har inte de agonistiska eller morfinliknande egenskaper som andra opioidantagonister har.

Vid fall av opioidberoende kommer administrering av naloxon att öka symtomen på fysiskt beroende. De farmakologiska effekterna av naloxon observeras vanligen inom 2 minuter efter administrering. Den antagonistiska effektens duration är dosberoende men är vanligen 1–4 timmar. Behovet av upprepade doser beror på kvantitet, typ och administreringssätt av den opioid som ska motverkas.

Farmakokinetik

Absorption

I en farmakokinetisk studie på 22 friska frivilliga vuxna jämfördes den relativa biotillgängligheten av en nässpray i en näsborre (total dos om 1,4 mg naloxonhydroklorid, motsvarande 1,26 mg naloxonbas som getts som 0,1 ml av en lösning innehållande 14 mg/ml naloxonhydroklorid) och två nässprayer i samma näsborre (total dos om 2,8 mg naloxonhydroklorid, motsvarande två gånger 1,26 mg naloxonbas som getts som 2 x 0,1 ml av en lösning innehållande 14 mg/ml naloxonhydroklorid) med en enkeldos om 0,8 mg naloxonhydroklorid som intramuskulär injektion och 0,4 mg naloxonhydroklorid som intravenös injektion. Absolut biotillgänglighet för nässpray var i genomsnitt $0,49 \pm 0,24$. Resultaten presenteras i tabell 1 nedan.

Tabell 1. Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för naloxon efter administrering av Respinal samt naloxonhydroklorid intramuskulärt och intravenöst till friska frivilliga.

Parameter	1,4 mg/dos intranasalt – en dos	1,4 mg/dos intranasalt – två doser	0,8 mg intra muskulär inj ektion	0,4 mg intravens in jektion
$t_{\max}$ (min)	20,16	20,7	13,62	3,48*
$C_{\max}$ (ng/ml)	2,356	4,181	3,734	7,437*
$AUC_{0-\text{last}}$ (h* ng/ml)	2,622	5,232	3,091	1,839
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h* ng/ml)	2,842	5,469	3,431	2,087
$t_{1/2}$ (h)	1,216	1,162	1,414	1,239
Dosnormalis erad relativ biotillgänglig het (%) intra nasal vs. i.m.	0,52			

* Tid och koncentration vid första provtagning = 2 minuter

2 och 5 minuter efter administrering av 1,4 mg Respinal intranasalt var genomsnittlig plasmakoncentration av naloxon 0,5475 ng/ml (23 % av $C_{\max}$) respektive 0,9519 ng/ml (40 % av $C_{\max}$). Debut av verkan efter intranasal administrering kan rimligen förväntas ske hos varje individ innan $t_{\max}$ har uppnåtts. Motsvarande genomsnittliga plasmakoncentrationer av naloxon 2 och 5 minuter efter administrering av 0,8 mg naloxon intramuskulärt var

1,4979 ng/ml (40 % av $C_{\max}$) respektive 3,1551 ng/ml (85 % av $C_{\max}$).

Distribution

Naloxon är ett mycket lipofilt ämne och efter parenteral administrering är distributionen snabb och omfattande till kroppsvätskor och vävnader, inklusive hjärnan. Naloxon passerar lätt placentan. Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk hos människa.

Plasmaproteinbindning förekommer men är relativt låg (32–45 %). Naloxon binder huvudsakligen till plasmaalbumin, men också i betydande grad till andra beståndsdelar i plasma än albumin.

Metabolism

Naloxon metaboliseras i levern, huvudsakligen via glukuronidkonjugering. Den viktigaste metaboliten är naloxon-3-glukuronid.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering hos vuxna är cirka 1–1,5 timmar efter parenteral administrering. I en farmakokinetisk studie fanns inga betydande skillnader i eliminering efter administrering av Respinal och formuleringar med 0,8 mg i.m. eller 0,4 mg i.v.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Genotoxicitet och karcinogenitet

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter.

Däremot konstaterades negativa resultat i ett *in vitro*-genmutationstest på HGPRT från V79-celler från kinesisk hamster, och i ett *in vivo*-test för kromosomavvikelser i benmärg hos råtta. Sammantaget tyder det samlade bevismaterialet på att naloxon medför minimal, om någon, risk för genotoxicitet och karcinogenicitet hos människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Naloxon hade ingen effekt på fertilitet och reproduktion hos råttor eller tidig embryoutveckling hos råtta och mus. Naloxon är inte teratogent hos djur.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje behållare med nässpray avger 1,26 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen

En dos innehåller 20 mikrogram bensalkoniumklorid, povidon, glycerol, dinatriumedetat, bensalkoniumklorid , citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumhydroxid (för reglering av pH), saltsyra (för reglering av pH), vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Naloxon

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av naloxon kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Naloxon är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Naloxon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0076 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 55.495 kg = (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)

(Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)

(Ref. I)

PEC calculation for naloxone

A = 55.495 kg (addition of 55.4946 kg (naloxone hydrochloride dihydrate) and 0.00015 kg (naloxone hydrochloride, anhydrous))

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-4} \cdot A = 0.0076 \mu\text{g/L}$$

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)

EC₅₀ 72 hours (growth rate) = 51.2 mg/L = 51 200 µg/L

NOEC 72 hours (growth rate) = 2.67 mg/L = 2670 µg/L

Guideline: OECD 201 (Growth Inhibition Test)

(Ref. II)

Crustacean (Daphnia sp.)

EC50 48 hours (mobility) > 100 mg/L = 100 000 µg/L

Guideline: OECD 202 (Acute Immobilisation Test)

(Ref. III)

Fish: No data available.

Other ecotoxicity data:

PNEC: No PNEC can be calculated since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of naloxone cannot be excluded since there is not sufficient data available to calculate a PEC/PNEC ratio.

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of naloxone is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

The degradation rate of naloxone was 0 % after 28 days.

Guideline: OECD 301 F (Ready Biodegradability: Manometric Respirometry Test)

Naloxone is considered to be not readily biodegradable.
(Ref. IV)

Justification of chosen degradation phrase:

Naloxone is potentially persistent.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow}$: 2.09 (method and pH not found)

(Ref. V)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$, naloxone has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Naloxone is metabolized in the liver, primarily by glucuronide

conjugation, with naloxone-3-glucoronide as the major metabolite.
(Ref. VI)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- II. ECHA – Naloxone *Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria*, retrieved 2024-02-14 from ECHA website.
- III. ECHA – Naloxone *Short-term toxicity to aquatic invertebrates*, retrieved 2024-02-14 from ECHA website.
- IV. ECHA – Naloxone *Biodegradation in water: screening tests*, retrieved 2024-02-14 from ECHA website.
- V. PubChem – Naloxone, retrieved 2024-02-14 from PubChem webpage.
- VI. Respinal SmPC, retrieved 2024-02-14 from MPA webpage.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Förvaring

Får ej frysas.

Förvara endosbehållarna i skyddsförpackningen av plast.

Ljuskänsligt.

Hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Nässpray, lösning i endosbehållare 1,26 mg (klar, färglös)
2 x 1 dos(er) spraybehållare, 452:51, F, Övriga förskrivare:
sjuksköterska