

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Naloxon-ratiopharm® 0,4 mg/ml Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,4 mg Naloxonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Natriumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur i.v., i.m., s.c. Anwendung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Vollständige oder teilweise Aufhebung von Atemdepression und zentralnervösen Dämpfungszuständen verursacht durch natürliche und synthetische Opioide
- Aufhebung von Koma und Atemdepression bei vermuteter oder bekannter Opioidüberdosierung oder -intoxikation

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Aufhebung von Atemdepression und zentralnervösen Dämpfungszuständen durch natürliche und synthetische Opioide

Für eine optimale Verbesserung der Atemfunktion bei gleichzeitig angemessener Schmerzhemmung ist die Dosis für jeden Patienten individuell anzupassen.

Erwachsene:

Üblicherweise werden 0,1–0,2 mg Naloxonhydrochlorid langsam intravenös injiziert. Im Anschluss daran wird die Dosis jeweils im Abstand von 2–3 min verabreicht, bis eine ausreichende Atemfunktion und Vigilanz erreicht ist (Titrationsmethode).

Je nach Dosis und Wirkdauer des verabreichten Opioids und Ansprechen des Patienten kann eine Wiederholung nach 30–90 min notwendig werden.

Kinder:

Kinder erhalten fraktionierte Gaben von 0,01–0,02 mg Naloxonhydrochlorid/kg Körpergewicht langsam intravenös in Abständen von 2–3 Minuten, bis eine ausreichende Atemfunktion und Vigilanz erreicht sind. Je nach Dosis und Wirkdauer des verabreichten Opioids und Ansprechen des Patienten kann eine Wiederholung nach 30–90 Minuten notwendig werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen oder bei solchen Patienten, die potentiell kardiotoxische Arzneimittel einnehmen, sollte Naloxonhydrochlorid mit Vorsicht verabreicht werden, da schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern bei postoperativen

Patienten nach Gabe von Naloxon beobachtet wurden.

Vermutete oder bekannte Opioidüberdosierung oder -intoxikationErwachsene:

Die übliche Initialdosis beträgt 0,4–2 mg Naloxonhydrochlorid langsam intravenös verabreicht. Der Patient wird 3 min lang beobachtet. Bessert sich die Atemfunktion nicht unmittelbar nach der ersten i.v. Gabe, wird eine weitere Dosis von 0,4 mg verabreicht. Wenn nötig, folgen weitere Dosen jeweils alle 2–3 min. Wenn nach Gabe von 10 mg Naloxonhydrochlorid keinerlei Wirkung beobachtet wird, sollte die Diagnose einer opioidbedingten Vergiftung in Frage gestellt werden.

Ist eine i.v. Applikation nicht möglich, kann **Naloxon-ratiopharm®** auch intramuskulär injiziert werden.

Kinder:

Kinder erhalten Dosen von 0,01 mg/kg Körpergewicht nach dem gleichen Zeitschema.

Atemdepression und zentralnervöse Dämpfungszustände beim Neugeborenen, wenn die Mutter Opioide erhalten hat

Neugeborene erhalten 0,01 mg/kg Körpergewicht Naloxonhydrochlorid intravenös, evtl. mit einer Wiederholung nach 3–5 min, falls bis dahin keine Wirkung feststellbar ist. Wenn kein intravenöser Zugang besteht, kann **Naloxon-ratiopharm®** auch intramuskulär (Initialdosis 0,01 mg/kg Körpergewicht) injiziert werden.

Hinweis:

Es muss darauf geachtet werden, dass die Wirkdauer einiger Opioide länger sein kann als die von Naloxon. Dadurch ist ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten ist daher unerlässlich.

Art der Anwendung

Naloxonhydrochlorid wird bevorzugt intravenös angewendet, kann aber auch intramuskulär oder subkutan sowie als Zusatz zu Infusionslösungen (z.B. isotonische NaCl-Lösung, Glukose-Lösung 5 %) verabreicht werden.

Am schnellsten tritt die Wirkung nach intravenöser Anwendung ein, nach intramuskulärer Anwendung unwesentlich später. Dennoch sollte die intramuskuläre Gabe nur angewandt werden, wenn eine intravenöse Gabe nicht möglich ist.

Im Rettungsdienst hat sich auch eine nasale Gabe mittels entsprechender Applikationshilfen bewährt.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ergibt sich aus der Art des Opioids, das antagonisiert werden soll, dessen Anwendungsform, der verwendeten Dosis und der Anwendungszeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Naloxonhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die mit Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, müssen unter genaue Beobachtung gestellt werden. Die Wirkdauer mancher Opioide kann länger sein als die von Naloxonhydrochlorid und weitere Verabreichungen von Naloxonhydrochlorid können notwendig werden.

Risikogruppen

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

Bei post-operativen Patienten können zu hohe Dosen von Naloxonhydrochlorid zu einer vollständigen Aufhebung der Analgesie, Nervosität und erhöhtem Blutdruck führen. Die zu schnelle Antagonisierung der Opioidwirkungen kann Übelkeit, Erbrechen, Schwinden und Tachykardie hervorrufen. Auch bei der Behandlung von Kindern während der Geburt ist dies zu beachten.

Verminderte Wirksamkeit

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

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und kardiotoxische Komedikation

Bei Patienten mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen oder bei Patienten, die potentiell kardiotoxische Arzneimittel einnehmen (z.B. Cocain, Methamphetamin, zyklische Antidepressiva, Calciumantagonisten, Betablocker, Digoxin) sollte Naloxonhydrochlorid mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium-Gehalt

Naloxon-ratiopharm® 0,4 mg/ml Injektionslösung enthält 8,6 mg Natrium, also weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Naloxon beruht auf einer Interaktion mit Opioiden und Opioid-Agonisten bzw. (partiellen) -Antagonisten.

Bei der üblichen Dosis von Naloxon treten keine Wechselwirkungen mit Barbituraten oder Beruhigungsmitteln auf. Informationen über Wechselwirkungen mit Alkohol sind nicht einheitlich. Bei Patienten mit einer Mehrfachvergiftung durch Opioide und Beruhigungsmittel oder Alkohol kann in Abhängigkeit von der Ursache der Intoxikation die Wirkung einer Naloxongabe verzögert eintreten.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Bislang hat sich bei umfangreicher Anwendung am Menschen kein Verdacht auf teratogene Wirkungen ergeben.

Da aber für Naloxonhydrochlorid keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vorliegen und in tierexperimentellen Studien Reproduktionstoxizität festgestellt wurde (siehe Abschnitt 5.3) sollte Naloxonhydrochlorid in der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Naloxonhydrochlorid kann bei Neugeborenen Entzugssymptome auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxonhydrochlorid in die Muttermilch übergeht oder einen Einfluss auf gestillte Neugeborene hat. **Naloxon-ratiopharm® 0,4 mg/ml Injektionslösung** ist daher während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Indikationsstellung anzuwenden.

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

Naloxon beeinflusst nicht die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die Naloxon 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 Opioid-Wirkungen erneut eintreten können.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	≥ 10 % der Behandelten
häufig	< 10 %, aber ≥ 1 % der Behandelten
gelegentlich	< 1 %, aber ≥ 0,1 % der Behandelten
selten	< 0,1 %, aber ≥ 0,01 % der Behandelten
sehr selten	< 0,01 % der Behandelten oder Häufigkeit unbekannt
Nicht bekannt	Häufigkeit 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
Krämpfe traten selten nach der Verabreichung von Naloxonhydrochlorid auf; auf einen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel kann jedoch nicht geschlossen werden. Höhere Dosierungen als empfohlen können bei postoperativer Gabe zu erhöhter nervöser Erregbarkeit führen.

Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen

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

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. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht festgestellt werden, da die Symptome auch Zeichen einer zu raschen Antagonisierung des Opioideffekts sein können.

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 zu 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

Die therapeutische Breite von Naloxon ist sehr groß. Einzeldosen von 10 mg Naloxonhydrochlorid intravenös und kumulative Do-

sen bis zu 90 mg/Tag subkutan wurden ohne Nebenwirkungen und Änderung der Laborwerte vertragen. Fälle mit Intoxikations-symptomen sind bisher nicht bekannt geworden.

Zu hohe Dosen heben bei postoperativer Anwendung nicht nur die Atemdepression, sondern auch die Schmerzfähigkeit auf.

Eine vollständige Antagonisierung bei opioidabhängigen Patienten provoziert ein akutes Entzugssyndrom.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Opiat-Antagonist, Antidot

ATC-Code: V03AB15

Das halbsynthetische Morphin-Derivat Naloxon ist ein spezifischer kompetitiver Opiat-Antagonist ohne klinisch relevante intrinsische Aktivität. Es hebt Atemdepression und Koma auf. In Abwesenheit von Opioiden oder agonistischen Effekten anderer Opioid-Antagonisten zeigt Naloxon im Wesentlichen keine pharmakologische Eigenwirkung.

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

- μ -Rezeptor: Analgesie, Atemdepression
- κ -Rezeptor: Analgesie, Sedierung
- δ -Rezeptor: Modulation des μ -Rezeptors, Analgesie, Atemdepression
- σ -Rezeptor: psychotomimetische Effekte

Durch seine sehr hohe Affinität zu den Rezeptorbindungsstellen verdrängt Naloxon sowohl Opioid-Agonisten als auch partielle Antagonisten wie Pentazocin, aber auch Nalorphin vom Rezeptor und verhindert deren Bindung kompetitiv. Naloxon besitzt die größte Affinität zum μ -Rezeptor.

Naloxonhydrochlorid antagonisiert keine zentralnervösen Depressionen, die durch Hypnotika oder andere nicht-opioide Substanzen ausgelöst wurden.

Naloxon induziert keine Toleranz und führt nicht zu psychischer oder physischer Abhängigkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Naloxon i.v. führt zu einem raschen Wirkungseintritt (1–2 min), die Wirkungs-dauer hängt von der Applikationsart und Dosis ab.

Naloxon überwindet sehr rasch die Blut-Hirn-Schranke, was zum schnellen Wirkungseintritt beiträgt. Jedoch bedingt ein schneller Abfall der Liquorkonzentration eine kurze Wirkdauer, die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Applikation beträgt bei Erwachsenen etwa 70 min, bei Neugeborenen ca. 2,5–3,5 Stunden; die Gesamt-Körperclearance beträgt 22 ml/min/kg.

Im Vergleich mit Morphin erfolgt der Eintritt von Naloxon in das ZNS 8–10-mal 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 Glukuronid mit dem

Urin ausgeschieden. Hauptmetabolit ist das Naloxonglukuronid.

Innerhalb von 72 Stunden werden etwa 70 % der applizierten Dosis im Urin wieder gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Naloxon liegt im Bereich von 32–45 %.

Untersuchungen am trächtigen Schaf zeigten einen raschen Plazentatransfer. 2 min nach einer intravenösen Anwendung am Muttertier war Naloxon im Carotisblut des Feten nachzuweisen. Bei Neugeborenen, deren Mütter intravenöse Anwendungen von Naloxon erhalten haben, wurden Naloxon-Plasmaspiegel gefunden, die auf einen leichten und raschen Plazentatransfer schließen lassen. Das Verteilungsvolumen von Naloxon bei Neugeborenen wird mit 1,8–3,5 l/kg angegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten und chronischen Toxizität lassen die präklinischen Untersuchungen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Genotoxische Wirkungen beim Menschen sind bei therapeutischer Anwendung von Naloxonhydrochlorid hinreichend sicher auszuschließen.

Studien zur Bestimmung des kanzerogenen Potentials von Naloxonhydrochlorid wurden nicht durchgeführt.

Untersuchungen an trächtigen Ratten und Kaninchen, denen Naloxon in Dosierungen bis zu 19,2 bzw. 10,8 mg/kg KG oral zusammen mit dem Agonisten Tilidin verabreicht wurde, ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften, embryonale Wirkungen wurden bei Dosierungen im maternal-toxischen Bereich beobachtet. Die Verabreichung von 1 bzw. 5 mg Naloxonhydrochlorid s. c./kg KG an Ratten während der Fetalentwicklung führte nicht zu Schädigungen bei Neugeborenen und Jungtieren. Ein Einfluss von Naloxon auf die Fertilität bei Ratten wurde nicht beobachtet. Nach Verabreichung von 5 bzw. 40 mg/kg KG/Tag während der Embryonalentwicklung bei Ratten wurden bei postnatalen Untersuchungen der Nachkommen eine Hyperaktivität sowie Veränderungen im Gehirn beobachtet. Untersuchungen am trächtigen Schaf sowie Untersuchungen an Neugeborenen, deren Mütter intravenöse Anwendungen von Naloxon erhalten hatten, lassen auf einen Plazentatransfer von Naloxon schließen. Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen in Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 3,6 %, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Naloxonhydrochlorid sollte nicht zu einer Infusionslösung mit Zubereitungen gemischt werden, die Hydrogensulfit, Disulfit, langkettige oder hochmolekulare Anionen enthalten. Auch sollte es nicht mit alkalischen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 3 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

15442.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Februar 1993

Datum der Verlängerung der Zulassung:
13. Januar 2003

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt