

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

FORVEL 0,4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ampula od 1ml sadrži 0,4 mg naloksonklorida (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 3,38 mg (0,15mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolalnost: 270 – 310mOsMol/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Potpuno ili djelomično poništavanje depresije SŽS i posebno respiratorne depresije, uzrokovane prirodnim ili sintetskim opioidima.
- Dijagnoza suspektnog akutnog predoziranja opioidima ili intoksikacija.
- Potpuno ili djelomično poništavanje respiratorne i drugih depresija SŽS u novorođenčadi čije su majke primale opioide.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

**Potpuno ili djelomično poništavanje depresije SŽS i posebno respiratorne depresije, uzrokovane prirodnim ili sintetskim opioidima**

##### *Odrasli*

Doziranje se određuje za svakog bolesnika kako bi se postigao optimalan respiratorni odgovor uz održavanje primjerene analgezije. Intravenska injekcija od 0,1 do 0,2 mg naloksonklorida (otprilike 1,5-3 µg/kg) je obično dovoljna. Ako je potrebno, dodatna i.v. injekcija od 0,1 mg se može primijeniti u intervalima od 2 minute dok se ne postigne zadovoljavajuće disanje i razina svijesti. Dodatna injekcija može biti ponovno potrebna unutar 1 do 2 sata, ovisno o vrsti djelatne tvari koju je potrebno antagonizirati (kratkotrajni učinak ili sporo otpuštanje), primijenjenoj količini i vremenu i načinu primjene. Nalokson se može alternativno primijeniti u obliku i.v. infuzije.

##### Infuzija:

Duljina djelovanja nekih opioida je duža od učinka i.v. bolusa naloksonklorida. Stoga, u situacijama u kojima se zna da je depresiju izazvala takva supstanca ili postoji razlog za sumnju na to, naloksonklorid treba primijeniti u kontinuiranoj infuziji. Brzina infuzije se određuje za svakog bolesnika individualno, ovisno o odgovoru bolesnika na i.v. bolus i reakciji bolesnika na i.v. infuziju. Primjenu kontinuirane intravenske infuzije treba pažljivo razmotriti i primijeniti pomoć pri disanju, ako je potrebno.

### *Djeca*

Inicijalno, 0,01-0,02 mg naloksonklorida po kg i.v. u intervalima od 2-3 minute dok se ne postigne zadovoljavajuće disanje i razina svijesti. Dodatne doze mogu biti potrebne u intervalima od 1 do 2 sata, ovisno o odgovoru bolesnika te doziranju i trajanju učinka primijenjenog opijata.

### **Dijagnoza suspektnog akutnog predoziranja opioidima ili intoksikacija**

#### *Odrasli*

Početna doza iznosi obično 0,4-2 mg naloksonklorida i.v. Ako se željeno poboljšanje respiratorne depresije ne postigne odmah nakon i.v. primjene, injekcija se može ponoviti u intervalima od 2-3 minute.

Naloksonklorid se također može injicirati intramuskularno (početna doza iznosi obično 0,4-2 mg) ako intravenska primjena nije moguća. Ako 10 mg naloksonklorida ne pruži značajno poboljšanje, to može ukazivati da je depresija u potpunosti ili djelomično uzrokovana drugim patološkim stanjima ili drugim djelatnim tvarima osim opioida.

#### *Djeca*

Uobičajena početna doza je 0,01 mg naloksonklorida po kg i.v. Ako se ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor, može se primijeniti dodatna injekcija od 0,1 mg/kg. Ovisno o svakom individualnom bolesniku, možda će biti potrebna i i.v. infuzija. Ako i.v. primjena nije moguća, naloksonklorid se također može injicirati i.m. (početna doza 0,01 mg/kg), podijeljeno u nekoliko doza.

### **Poništavanje respiratorne i drugih depresija SŽS u novorođenčadi čije su majke primale opioide**

Uobičajena doza je 0,01 mg naloksonklorida po kg i.v. Ako respiratorna funkcija nije vraćena na zadovoljavajuću razinu uz navedeno doziranje, injekcija se može ponovno dati u razmacima od 2 do 3 minute. Ako i.v. primjena nije moguća, naloksonklorid se može također injicirati i.m. (početna doza 0,01 mg/kg).

#### *Stariji*

U starijih bolesnika s postojećim kardiovaskularnim bolestima ili u onih koji primaju potencijalno kardiotoksične lijekove, naloksonklorid treba koristiti s oprezom s obzirom da su se pojavili ozbiljni neželjeni kardiovaskularni učinci kao što su ventrikularna tahikardija i fibrilacija u postoperativnih bolesnika nakon primjene naloksonklorida.

#### Način primjene

Ovaj lijek može biti injiciran intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.) ili može biti primijenjen intravenskom infuzijom.

Intramuskularna primjena naloksonklorida bi se trebala koristiti samo u slučajevima kada i.v. primjena nije moguća.

Najbrži učinak se postiže i.v. primjenom, te se stoga ovaj način primjene preporučuje u akutnim slučajevima.

Kada se nalokson primjenjuje i.m., potrebno je zapamtiti da je početak djelovanja sporiji nego nakon i.v. injekcije; međutim, i.m. primjena ima dulje djelovanje u odnosu na i.v. primjenu. Trajanje učinka je ovisno o dozi i putu primjene naloksonklorida, varirajući između 45 minuta i 4 sata.

Nadalje, mora se uzeti u obzir da su potrebne i.m. doze općenito više nego i.v. doze te da dozu treba individualno prilagoditi svakom bolesniku.

S obzirom na to da je moguće da učinci nekih opioida (npr. dekstropropoksifen, dihidrokodein, metadon) traju dulje nego učinak naloksonklorida, bolesnike treba kontinuirano pratiti, te ponovno dati dozu ako je potrebno.

Za nekompatibilnosti i upute o razrjeđivanju lijeka prije davanja vidjeti dijelove 6.2 i 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Naloksonklorid treba pažljivo davati bolesnicima koji su primali visoke doze opioida ili su fizički ovisni o opioidima. Prebrzo poništavanje učinka opioida može uzrokovati akutni sindrom sustezanja u takvih bolesnika. Opisani su hipertenzija, aritmije, plućni edem i srčani arrest. Ovo se odnosi i na novorođenčad takvih bolesnika.

Bolesnici koji zadovoljavajuće odgovore na naloksonklorid moraju biti pažljivo praćeni. Učinak opioida može biti duži od učinka naloksonklorida i nova injekcija može biti potrebna.

Naloksonklorid nije učinkovit u centralnoj depresiji uzrokovanoj drugim tvarima osim opioidima. Poništavanje buprenorfinom uzrokovane respiratorne depresije može biti nepotpuno. Ako odgovor bude nepotpun, disanje treba mehanički potpomoći.

Nakon uporabe opioida tijekom operacije, prekomjernu dozu naloksonklorida treba izbjegavati jer može uzrokovati uzbuđenje, hipertenziju i klinički značajno poništenje analgezije. Prebrzo postignuto poništavanje učinaka opioida može izazvati mučninu, povraćanje, znojenje ili tahikardiju.

Naloksonklorid je prijavljen da izaziva hipotenziju, hipertenziju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju i plućni edem. Ove su nuspojave zabilježene su postoperativno, najčešće u bolesnika koji imaju kardiovaskularne bolesti ili su koristili lijekove sa sličnim kardiovaskularnim nuspojavama. Iako nisu pokazani izravni uzročni odnosi, treba pažljivo koristiti naloksonklorid u bolesnika sa srčanim bolestima ili u bolesnika koji uzimaju relativno kardiotskične lijekove koji uzrokuju ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju i srčani arrest (npr. kokain, metamfetamin, ciklički antidepresivi, blokatori kalcijevih kanala, digoksin). Vidjeti dio 4.8.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinak naloksonklorida posljedica je interakcije s opioidima i opioidnim agonistima. Kada se primjenjuje kod bolesnika ovisnih o opioidima, u nekih bolesnika naloksonklorid može uzrokovati izražene simptome sustezanja. Opisani su hipertenzija, srčane aritmije, plućni edem i srčani arrest.

Uz standardnu dozu naloksonklorida, nema interakcija s barbituratima i sredstvima za smirenje.

Podaci o interakciji s alkoholom nisu jednoglasni. U bolesnika s višestrukom intoksikacijom kao rezultatom opioida i sedativa ili alkohola, ovisno o uzroku intoksikacije, može doći do sporijeg rezultata nakon primjene naloksonklorida.

Nakon primjene u bolesnika koji su primali buprenorfin kao analgetik, kompletna analgezija se može vratiti. Smatra se da je taj učinak rezultat krivulje doza-odgovora u obliku lukova buprenorfina sa smanjenom analgezijom u slučaju visokih doza. Međutim, poništavanje respiratorne depresije uzrokovane buprenorfinom je ograničeno

Ozbiljna hipertenzija prijavljena je nakon primjene naloksonklorida u slučaju kome zbog predoziranja klonidinom.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nije dostupno dovoljno kliničkih podataka za primjenu naloksonklorida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ovaj lijek ne smije se koristiti tijekom trudnoće osim ako je nužno potreban. Naloksonklorid može uzrokovati simptome sustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.4.)

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se naloksonklorid u majčino mlijeko i nije utvrđeno utječe li naloksonklorid na djecu koja su dojena. Stoga dojenje treba izbjegavati 24 sata nakon tretmana.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike koji uzimaju naloksonklorid za poništavanje učinaka opioida treba upozoriti da ne sudjeluju u cestovnom prometu, ne rade sa strojevima i da se ne bave drugim aktivnostima koje zahtijevaju tjelesno ili mentalno naprezanje najmanje 24 sata, budući da se učinak opioida može vratiti.

## 4.8 Nuspojave

Koristi se sljedeća terminologija:

Vrlo često:  $\geq 1/10$ ;

Često:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;

Manje često:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ;

Rijetko:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ;

Vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ;

Nepoznato (učestalost se ne može utvrditi).

### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Alergijska reakcija (urtikarija, rinitis, dispneja, Quincke-ov edem), anafilaktički šok.

### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja;

Manje često: tremor, znojenje;

Rijetko: napadaji, napetost.

Napadaji su se javljali rijetko nakon uzimanja naloksonklorida, ipak, uzročno posljedična povezanost s lijekom nije utvrđena. Veće doze od preporučenih u postoperativnoj primjeni mogu dovesti do napetosti.

### Srčani poremećaji

Često: tahikardija;

Manje često: aritmija, bradikardija;

Vrlo rijetko: fibrilacija, srčani arest.

### Krvožilni poremećaji

Često: hipotenzija, hipertenzija.

Nakon postoperativne primjene naloksonklorida također je došlo to pojave hipotenzije, hipertenzije i srčane aritmije (uključujući ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju). Kardiovaskularne nuspojave su se najčešće pojavile u postoperativnih bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolesti ili u onih koji primaju druge lijekove koji uzrokuju slične kardiovaskularne nuspojave.

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: Plućni edem.

S postoperativnim uzimanjem naloksonklorida također je došlo do pojave plućnog edema.

#### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina;

Često: povraćanje;

Manje često: proljev, suha usta.

Mučnina i povraćanje prijavljeni su u postoperativnih bolesnika koji su primali doze veće od preporučenih. Ipak, uzročno posljedična povezanost nije utvrđena i simptomi mogu biti znak prebrzog antagoniziranja opioidnih učinaka.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: eritema multiforme.

Jedan slučaj eritema multiforme povukao se odmah nakon prekida uzimanja naloksonklorida.

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: postoperativna bol;

Manje često: hiperventilacija, iritacija stijenke krvne žile (nakon i.v. primjene); lokalna iritacija i upala (nakon i.m. primjene).

Veće doze od preporučenih u postoperativnoj uporabi mogu dovesti do povratka boli. Brzo poništavanje učinaka opioida može dovesti do hiperventilacije.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

S obzirom na indikaciju i široku terapijsku marginu, predoziranje se ne očekuje. Jednokratne doze od 10 mg naloksonklorida i.v. tolerirane su bez ikakvih štetnih učinaka ili promjena u laboratorijskim vrijednostima. Veće doze od preporučenih u postoperativnoj uporabi mogu dovesti do povratka boli i napetosti.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antidoti, ATK oznaka: V03AB15.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Naloksonklorid, polusintetski derivat morfija (N-alil-noroksimorfon), je specifičan opioidni antagonist koji djeluje kompetitivno na opioidne receptore. Pokazuje vrlo visok afinitet za mjesta opioidnog receptora i time zamjenjuje i opioidne agoniste i parcijalne antagoniste, kao što je na primjer pentazocin, ali također i nalorfin. Naloksonklorid ne djeluje protiv središnje depresije uzrokovane hipnoticima ili drugim ne-opioidima i ne posjeduje "agonističke" ili osobine nalik morfiju karakteristične za druge opioidne antagoniste. Čak i visoke doze lijeka (10 puta od uobičajene terapijske doze) izazivaju neznatnu analgeziju, samo laganu omamljenost, bez respiratorne depresije, psihotomimetičkih učinaka, cirkulacijskih promjena ili mioze. U odsustvu opioida ili agonističkih učinaka drugih opioidnih antagonista, ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost. Budući da naloksonklorid, za razliku od nalorfina, ne pogoršava respiratornu depresiju uzrokovanu drugim tvarima, može se također koristiti za diferencijalnu dijagnozu.

Naloksonklorid nije pokazao da stvara toleranciju ili fizičku ili mentalnu ovisnost.

U slučaju opioidne ovisnosti, primjena naloksonklorida pojačat će simptome fizičke ovisnosti. Kada se primjenjuje intravenozno, farmakološki učinak naloksonklorida obično će biti vidljiv za dvije minute. Trajanje antagonističkog učinka ovisi o dozi, ali općenito se kreće u rasponu od 1-4 sata. Potreba za ponovljenim dozama ovisi o količini, vrsti i načinu primjene opioida koji se antagonizira.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Naloksonklorid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, ali je podložan znatnom metabolizmu prvog prolaza i brzo se inaktivira nakon oralne primjene. Iako je lijek učinkovit kada se primjenjuje oralno, za potpuni opioidni antagonizam potrebne su znatno veće doze od onih potrebnih za parenteralnu primjenu.

Stoga se naloksonklorid primjenjuje parenteralno.

### Distribucija

Nakon parenteralne primjene, naloksonklorid se brzo distribuira u tkiva i tekućine, osobito u mozak jer je lijek jako lipofilan.

U odraslih ljudi volumen distribucije u stanju ravnoteže je oko 2 l/kg.

Vezanje proteina je u rasponu od 32 do 45%.

Naloksonklorid lako prelazi placentu; Međutim, nije poznato izlučuje li se naloksonklorid u majčino mlijeko.

### Biotransformacija

Naloksonklorid se brzo metabolizira u jetri, uglavnom konjugacijom s glukuronskom kiselinom i izlučuje se urinom.

### Eliminacija

Naloksonklorid ima kratki poluživot u plazmi otprilike 1-1,5 sati nakon parenteralne primjene. Poluživot plazme kod novorođenčadi iznosi približno 3 sata.

Količina ukupnog klirensa je do 22 ml/min/kg.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju konvencionalnih studija akutne i ponovljene doze toksičnosti, pretklinički podaci nisu pokazali posebnu opasnost za ljude.

Naloksonklorid je bio slab pozitivan u Amesovoj mutagenosti i in vitro testovima aberacije kromosoma ljudskog limfocita i bio je negativan u in vitro HGPRT testu mutagenosti V79 stanica kineskog hrčka i u in vivo studiji aberacije kromosoma koštane srži štakora.

Do danas nisu provedena istraživanja za određivanje karcinogenog potencijala naloksonklorida.

Promjene ovisne o dozi u brzini postnatalnog neurobihevioralnog razvoja i abnormalnih cerebralnih nalaza zabilježene su kod štakora nakon izlaganja u maternici. Osim toga, povećanje neonatalne smrtnosti i smanjene tjelesne težine opisane su nakon izloženosti tijekom kasne trudnoće kod štakora.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid  
dinatrijev edetat  
kloridna kiselina  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Preporučuje se da se infuzija naloksonklorida ne smije miješati s preparatima koji sadrže bisulfite, metabisulfite, dugolančane anione ili anione velike molekularne težine ili otopinama s alkalnim pH. Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## 6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

### Rok valjanosti nakon prvog otvaranja:

Nakon prvog otvaranja lijek se mora odmah iskoristiti.

### Rok valjanosti nakon razrijeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost je dokazana za 30 sati na temperaturi ispod 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2-8°C, osim ako je razrijeđenje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Ampule čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirne staklene ampule u oblikovanom PVC podlošku, zatvorenom s PE folijom i pakiranom u kartonsku kutiju.

Dostupna su pakiranja od 5 i 10 ampula s 1 ml otopine.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za i.v. infuziju naloksonklorid se razrijeđuje samo s natrijevim kloridom 0,9% ili glukozom 5%.

5 ampula naloksonklorida (2 mg) po 500 ml daju 4 µg/ml.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Molimo pregledajte lijek vizualno prije primjene (također nakon razrijeđivanja). Koristite samo bistre i bezbojne otopine bez vidljivih čestica.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos street,  
3011 Limassol  
Cipar

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-408963010

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. srpnja 2017. / 17. veljače 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17.02.2023.