

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Naltrexone[®] 50 mg, film tablete

Proizvođač: **Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH**

Adresa: **Pfaffenriederstrasse 5, 82515 Wolfratshausen, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **PROVIDENS d.o.o.**

Adresa: **Alekse Nenadovića 24, Beograd, Srbija**

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Naltrexone®

INN: naltrekson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 50 mg naltrekson - hidrohlorida.

Popis pomoćnih supstanci vidi u 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete bež boje, oblikovane poput kapsula, sa prelomnom linijom utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dodatna terapija u okviru sveobuhvatnog programa lečenja, koje uključuje i psihološki nadzor, detoksikovanih zavisnika od opioda (vidi 4.2. i 4.4.) i zavisnika od alkohola.

4.2. Doziranje i način primene

Upotreba kod odraslih bolesnika

Način primene – oralno, sa manjim količinama tečnosti.

Lečenje naltreksonom treba da sprovode i nadziru primereno obučeni lekari.

Početna doza naltreksona treba da iznosi 25 mg (pola tablete), nakon čega sledi uobičajena doza od jedne tablete na dan (= 50 mg naltrekson hidrohlorida).

Da bi se bolesnik što pomnije pridržavao propisane terapije, režim doziranja može se preinačiti tako da se lek primenjuje tri puta nedeljno, na sledeći način: 2 tablete (= 100 mg naltrekson hidrohlorida) ponedjeljkom i sredom te 3 tablete (= 150 mg naltrekson hidrohlorida) petkom.

Ukoliko se propusti uzimanje leka, propuštenu dozu moguće je nadoknaditi na način da se nakon toga svakodnevno uzima po jedna tabletu leka, sve do dana kada je predviđeno njegovo ponovno uzimanje propisano protokolom lečenja.

Ukoliko se Naltrexone® primeni kod osoba zavisnih od opioda, njegova primena može prouzrokovati po život opasne simptome apstinencije. Bolesnike za koje se sumnja da i dalje uzimaju opioide, ili su od njih zavisni, treba podvrgnuti testu provokacije naloksonom (vidi 4.4), osim u slučaju kada se (analizom mokraće) sa sigurnošću može utvrditi da bolesnik 7-10 dana pre početka lečenja naltreksonom nije uzimao nikakve opioide.

S obzirom da je naltrekson dodatna terapija, te da trajanje procesa potpunog oporavka zavisnika od opioida, koji u okviru lečenja imaju osigurano i psihološki nadzor, varira od bolesnika do bolesnika, trajanje terapije naltreksonom nije izričito propisano. Prvenstveno treba računati s tim da će lečenje trajati tri meseca, ali se može ukazati i potreba za njegovim produženjem.

Naltrexone[®] ne uzrokuje psihološku, odnosno fizičku zavisnost. Pri dugoročnom lečenju, njegovo antagonističko delovanje na opioide ne slabi.

Upotreba kod dece i adolescenata (<18 godina)

S obzirom da nema kliničkih podataka o efektima njegove primene u ovoj starosnoj grupi, Naltrexone[®] se ne sme primenjivati kod dece i omladine ispod 18 godina. Nije ustanovljena bezbedna primena kod dece.

Upotreba kod starijih bolesnika

Podaci o bezbednosti i efikasnosti Naltrexone[®] - a kod starijih bolesnika nisu dostupni.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na naltrekson hidrohlorid ili bilo koju od pomoćnih supstanci
- Teški poremećaj bubrežne funkcije
- Teški poremećaj funkcije jetre
- Akutni hepatitis
- Zavisnici od opioida koji nisu prošli proces detoksikacije, zbog moguće pojave akutnog apstinencijalnog sindroma
- Bolesnici koji trenutno uzimaju opioide, i oni kod kojih su razvijeni akutni apstinencijalni simptomi
- Bolesnici kod kojih je analiza mokraće na opioide dala pozitivan rezultat

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trenutno su klinička opažanja i eksperimentalni podaci uticaja naltreksona na farmakokinetiku drugih supstanci ograničena. Istovremenu terapiju naltreksonom i drugim lekovima male terapijske širine, treba sprovoditi s oprezom i pažljivim praćenjem (vidi 4.5).

Tokom trajanja lečenja naltreksonom, unos visoke doze opioida može dovesti do trovanja opioidima, koje, zbog poremećaja disanja i cirkulacije, može ugroziti život pacijenta. Nakon lečenja naltreksonom, spomenute reakcije na opioide mogu biti izraženije.

Stoga se u svrhu otkrivanja bilo kakvog unosa opioida u organizam, preporučuje test provokacije naloksonom; apstinencijalni sindrom izazvan naloksonom kraćeg je trajanja od onoga izazvanog naltreksonom.

Preporučuje se sprovođenje sledećeg postupka:

Intravenska provokacija

- intravenska injekcija 0,2 mg naloksona

-
- ako nakon 30 sekundi ne dođe ni do kakvih neželjenih reakcija, intravenski se može ubrizgati još 0,6 mg naloksona.

Pacijenta treba neprekidno nadzirati u toku 30 minuta, ne bi li se uočio bilo kakav vidljivi znak simptoma apstinencije.

Ukoliko se jave bilo kakvi simptomi apstinencije, lečenje naltreksonom se ne sme sprovoditi. Ukoliko je rezultat testa negativan, lečenje može započeti. Ukoliko postoje bilo kakve sumnje oko toga uzima li bolesnik opioide ili ne, provokacija se može ponoviti dozom od 1,6 mg naloksona. Izostane li i nakon toga svaka od mogućih reakcija, pacijentu se može dati 25 mg naltrekson hidrohlorida.

Test provokacije nalokson hidrohloridom ne sme se sprovesti kod bolesnika kod kojih postoje klinički upečatljivi apstinencijalni simptomi, kao ni kod bilo koje osobe čija je analiza mokraće na opioide dala pozitivan rezultat.

Funkcija jetre zavisnika od opioida često je poremećena. O patološkim rezultatima testova funkcije jetre izvešteno je i kod gojaznih i starijih bolesnika lečenih naltreksonom, koji nikada nisu bili narkomani. Naltrekson se intenzivno metaboliše u jetri, a izlučuje pretežno mokraćom. Stoga treba biti oprezan, pri primeni ovog leka kod bolesnika čija je funkcija jetre i bubrežna funkcija poremećena. Funkciju jetre treba testirati kako pre, tako i tokom trajanja lečenja.

Kod zavisnika od alkohola nisu neuobičajeni znakovi smanjenja funkcije jetre. Rezultati testova funkcije jetre van granica normale su opaženi kod gojaznih i starijih bolesnika koji su dobijali naltrekson u dozama većim od preporučenih za terapiju zavisnosti od alkohola (do 300 mg na dan). Kontrolu funkcije jetre treba sprovoditi i pre i za vreme terapije. S obzirom da se naltrekson intenzivno metaboliše u jetri i uglavnom izlučuje urinom, posebnu pažnju treba obratiti prilikom lečenja pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega.

Ukoliko se naltrekson primeni kod bolesnika zavisnih od opioida, apstinencijalni sindrom može nastupiti vrlo brzo: prvi simptomi mogu se javiti unutar 5 minuta, a poslednji 48 sati nakon primene leka. Apstinencijalni simptomi leče se simptomatski.

U slučaju da je bolesnika hitno potrebno uvesti u stanje analgezije, u tu se svrhu ne smeju primeniti opiodi.

Pacijente treba upozoriti da ne smeju istovremeno koristiti druge preparate koji sadrže opioide (npr. antitusike, simptomatske lekove za obične prehlade, odnosno antidijarike, itd.) tokom trajanja lečenja naltreksonom (vidi 4.3). Za slučaj da je bolesniku potrebno lečenje opiodima, npr. opiodna analgezija ili anestezija u hitnim situacijama, doza opioida potrebna da se postigne željeni terapijski efekat može biti veća od uobičajene. U takvim slučajevima, depresija disanja i dejstva na cirkulaciju biće izraženiji i dugotrajniji. Pospešena je i pojava simptoma povezanih s otpuštanjem histamina (dijforeza, svrab i druge pojave na koži i sluznici). U ovim okolnostima bolesnik iziskuje posebnu pažnju i negu.

Pacijente treba upozoriti da pokušaji prevazilaženja blokade postignute naltreksonom primenom velikih doza opioida mogu nakon prestanka lečenja naltreksonom rezultirati akutnim predoziranjem opioidima, s mogućim smrtonosnim ishodom.

Nakon lečenja naltreksonom, pacijenti mogu biti osetljiviji na lekove koji sadrže opioide.

Pacijenti kod kojih postoje nasledni poremećaji nepodnošenja galaktoze, deficijencije laktaze, odnosno malapsorpcije glukoze i galaktoze, ne smeju uzimati ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija nisu sprovedene. Nije poznato ima li naltrekson uticaja na metabolizam drugih supstanci. Istovremena terapijska primena drugih supstanci uskog terapijskog indeksa, mora biti sprovedena sa oprezom. *In vitro* studije su pokazale da se niti naltrekson, niti njegov glavni metabolit 6- β -naltreksol, ne metabolišu putem humanih enzima citohroma CYP450. Stoga nije verovatno da na farmakokinetiku naltreksona utiču induktori i/ili inhibitori enzima citohroma CYP450. Nakon istovremene primene naltreksona i tioridazina, prikazani su slučajevi bezvoljnosti (letargije) i pospanosti.

Pacijente treba upozoriti na moguće posledice uzimanja opioida, koje se mogu javiti tokom trajanja lečenja naltreksonom (vidi 4.4).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o upotrebi naltrekson hidrohlorida u trudnoći. Podaci dobijeni u studijama sprovedenim na životinjama, pokazali su da lek pokazuje reproduktivnu toksičnost (vidi 5.3.). Podaci nisu dovoljni da bi se utvrdio klinički značaj ovog nalaza. Mogući rizik po čoveka nije poznat. Trudnici se Naltrekson[®] sme dati samo kada, po proceni nadležnog lekara, potencijalne koristi lečenja prevazilaze mogući rizik koje ono nosi.

Dojenje

Nema kliničkih podataka o upotrebi naltrekson hidrohlorida u periodu dojenja. Nije poznato da li se naltrekson, odnosno 6- β -naltreksol, izlučuje u majčino mleko. Tokom trajanja lečenja dojenje se ne preporučuje.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Naltrekson može uticati na mentalne i/ili fizičke sposobnosti nužne za izvođenje potencijalno opasnih zadataka, kakvi su vožnja automobila, odnosno rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Vrlo česti (≥ 10 %):

| Klasa organskog sistema prema MedDRA-i | Simptom |
|--|-----------------------------|
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja |
| | Problemi sa spavanjem |
| | Nemir |
| | Nervoza |
| Poremećaji gastrointestinalnog sistema | Bol u trbuhu |
| | Grčevi u trbuhu |
| | Mučnina |
| | Nagon na povraćanje |
| Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Bol u zglobovima i mišićima |
| Opšti poremećaji i patološke promene na mestu primene leka | Malaksalost |

Česti (< 10 %):

| Klasa organskog sistema prema MedDRA-i | Simptom |
|---|----------------------|
| Psihijatrijski poremećaji | Anksioznost |
| | Povećana energija |
| | Malodušnost |
| | Razdražljivost |
| | Promene raspoloženja |
| Poremećaji nervnog sistema | Žed |
| | Omamljenost |
| | Drhtanje |
| | Pojačano znojenje |
| | Vrtoglavica |
| Poremećaji vida | Pojačano suzenje |
| Poremećaj disanja, tegobe grudnog koša i medijastinuma | Bol u grudima |
| Poremećaji gastrointestinalnog sistema | Proliv |
| | Zatvor |
| Patološka promene na koži i potkožnom tkivu | Osip |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema | Zadržavanje mokraće |
| Poremećaji sistema za reprodukciju i dojke | Odložena ejakulacija |
| | Oslabljena polna moć |
| Opšti poremećaji i patološka stanja na mestu primene leka | Manjak apetita |

Povremeni (≥ 0,1% do < 1%)

Lek nema neželjenih dejstava koja bi pripadala ovoj kategoriji.

Retki ($\geq 0,01$ do $< 0,1\%$):

| Klasa organskog sistema prema MedDRA-i | Simptom |
|--|---------------------------|
| Psihijatrijski poremećaji | Depresija |
| | Suicidne ideje |
| | Pokušaj samoubistva |
| Poremećaji nervnog sistema | Govorne tegobe |
| Poremećaji gastrointestinalnog sistema | Poremećaji funkcije jetre |

Vrlo retki ($<0,01\%$)

| Klasa organskog sistema prema MedDRA-i | Simptom |
|---|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Idiopatska trombocitopenička purpura |
| Psihijatrijski poremećaji | Uznemirenost Euforija Halucinacije |
| Poremećaji nervnog sistema | Tremor |
| Patološke promene na koži i potkožnom tkivu | Egzantem |

4.9. Predoziranje

Simptomi

Klinička iskustva, stečena na bolesnicima koji su se predozirali naltreksonom, ograničenog su opsega. Kod dobrovoljaca koji su tokom sedam dana primali lek u dozi od 800 mg/dan, nisu se javili znakovi toksičnosti.

Lečenje

Dode li do predoziranja, bolesnike treba kontrolisati i simptomatski lečiti u zdravstvenim ustanovama u kojima im se može osigurati striktan nadzor.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antagonist opioida / lek za lečenje zavisnosti od alkohola

ATC kod: N07BB04

Naltrekson je specifični dugodelujući antagonist opioida, koji efikasno deluje posle peroralne primene, a agonističko mu je delovanje svedeno na najmanju moguću meru. Deluje putem stereo-specifične kompeticije za receptore koji se uglavnom nalaze u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Naltrekson se kompetitivno veže za spomenute receptore i blokira pristup opioidima unesenim spolja. Mehanizam delovanja u lečenju zavisnika od alkohola nije do kraja razjašnjen. Smatra se da veliku ulogu igra interakcija naltreksona sa opioidnim sistemom. Pretpostavlja se da se kod ljudi konzumacija

alkohola povećava, stimulacijom opioidnog sistema samim alkoholom.

Lečenje naltreksonom ne vodi fizičkoj ili psihičkoj zavisnosti. Nije uočeno da je ijedan bolesnik razvio toleranciju na dejstvo leka u smislu antagoniziranja opioida.

Filmom obložena tableta Naltrexone[®]-a od 50 mg, smanjuje rizik od recidiva zavisnosti i pomaže apstinentima koji su ranije zavisili od opioda, da u apstinenciji i istraju.

Terapija Naltrexone[®]-a 50 mg filmom obloženim tabletama nije terapija kojoj je cilj da stvori averziju i gađenje, niti način lečenja koji nakon unosa opioida izaziva reakcije. Stoga ne uzrokuje reakciju kakvu uzrokuje disulfiram.

5.2. Farmakokinetički podaci

Aktivni sastojak filmom obložene tablete Naltrexone[®] - a od 50 mg je naltrekson hidrohlorid, specifični antagonist opioida. Nakon peroralne primene, Naltrexone[®] se brzo i u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. U velikoj se meri metaboliše u jetri mehanizmom prvog prolaza, a najviša koncentracija u plazmi dostiže se unutar otprilike jednog sata. Lek ima veliki volumen raspodele, a 21% apsorbovane doze veže se za proteine plazme. Naltrekson se u osnovi hidrosilira u glavni aktivni metabolit 6- β -naltreksol, te u manjoj meri, u 2-hidroksi-3-metoksi-6- β -naltreksol.

Poluvreme eliminacije naltreksona u plazmi iznosi oko 4 sata, njegov prosečni nivo u krvi 8,55 mg/ml, dok vezivanje za proteine plazme iznosi 21%. Poluživot 6- β -naltreksola u plazmi iznosi 13 sati. Lek se uglavnom izlučuje putem bubrega. Oko 60% peroralno primenjene doze izluči se unutar 48 sati, u obliku glukuroniranog 6- β -naltreksola te naltreksona.

Prema izveštajima, koncentracije leka u plazmi obolelih od ciroze bile su pet do deset puta više od navedenih.

Podataka o farmakokinetici naltreksona kod posebnih grupa pacijenata (dece, starijih osoba i bolesnika čija je bubrežna funkcija poremećena) nema. Savetuje se da se kod ovih pacijenata naltrekson primenjuje s oprezom (vidi i 4.2.)

5.3. Predklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci, prikupljeni na osnovu rezultata uobičajenih studija bezbednosti farmakoloških svojstava, toksičnosti u uslovima ponovne primene, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala leka, nisu pokazali da isti predstavlja ikakvu posebnu opasnost po ljude. Ali, ima dokaza da pri višim dozama lek ima hepatotoksično dejstvo, jer su kod ljudi kod kojih su primenjivane terapijske, i od nje više doze leka, primećena reverzibilna povećanja vrednosti enzima jetre (vidi 4.4 i 4.8).

Kod pacova je naltrekson (primenjen u dozi od 100 mg/kg) prouzrokovao značajan porast učestalosti lažne skotnosti. Uz to, došlo je i do smanjenja stope skotnosti ženki pacova koje su se prethodno parile. Značaj

ovih zapažanja po plodnost čoveka nije jasan.

Pokazuje se da, ukoliko se primeni u dozama oko 140 puta višim od terapijskih doza kojima se leče ljudi, naltrekson ostvaruje embriocidno dejstvo na zametak pacova i kunića. Ovo dejstvo je uočeno kod pacova kojima je pre i tokom gestacije davana doza od 100 mg naltreksona/kg, kao i kod kunića koji su tokom razdoblja organogeneze tretirani dozom od 60 mg naltreksona /kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Jezgro tablete

laktoza, monohidrat
cellaktoza grade 80 (celuloza prašak + laktoza, monohidrat)
krospovidon
celuloza, mikrokristalna
silicijum – dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum - stearat

Film kojim je tableta obložena: Opadry 31 F 27245 bež

laktoza, monohidrat
hipromeloza
titan - dioksid (E171)
makrogol 4000
gvožđe (III) - oksid crni (E172)
gvožđe (III) - oksid crveni (E172)
gvožđe (III) - oksid žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ne čuvati na temperaturi višoj od 25 °C.
Čuvati u originalnoj ambalaži.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Pakovanje: 7, 28 tableta u blisteru izrađenom od PCV/PVDC-a, obloženim aluminijском folijom.

Na tržište se ne moraju plasirati pakovanja svih veličina.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Nema posebnih zahteva.

7. NOSILAC DOZVOLE

Providens d.o.o., Alekse Nenadovića 24, 11000 Beograd, Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Naltrexone[®] 50 mg, film tablete, blister 1x7, 7 tableta 3898/2008/12

Naltrexone[®] 50 mg, film tablete, blister 4x7, 28 tableta 3897/2008/12

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Naltrexone[®] 50 mg, film tablete, blister 1x7, 7 tableta 23.10.2008.

Naltrexone[®] 50 mg, film tablete, blister 1x7, 7 tableta 23.10.2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2008.