

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nyxoid 1,8 mg aerozol do nosa, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik z aerozolem do nosa dostarcza 1,8 mg naloksonu (w postaci chlorowodoru dwuwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór w pojemniku jednodawkowym (aerozol do nosa)

Klarowny, bezbarwny do bladożółtego roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nyxoid jest przeznaczony do natychmiastowego podania w ramach postępowania ratunkowego po przedawkowaniu opioidów lub w przypadku podejrzenia przedawkowania opioidów na podstawie objawów depresji ośrodka oddechowego i (lub) depresji ośrodkowego układu nerwowego. Do użycia w środowisku służby zdrowia i poza nim.

Produkt leczniczy Nyxoid jest przeznaczony do zastosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 14 lat.

Użycie produktu leczniczego Nyxoid nie zastępuje opieki medycznej w stanach nagłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe i młodzież w wieku od 14 lat

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg do podania do jednego nozdrza (jedno rozpylenie do nosa).

W niektórych przypadkach konieczne może być podanie kolejnych dawek. Należy maksymalna dawka produktu leczniczego Nyxoid zależy od danej sytuacji. Jeżeli pacjent nie reaguje na podanie pierwszej dawki, drugą dawkę należy podać po 2-3 minutach. Jeżeli pacjent odpowie na pierwszą dawkę, ale później ponownie wystąpi u niego depresja oddechowa, należy natychmiast podać drugą dawkę. Kolejne dawki (jeżeli są dostępne) należy podawać naprzemiennie do nozdrzy, a pacjent powinien być monitorowany podczas oczekiwania na przyjazd pogotowia ratunkowego. Ratownik medyczny może podać kolejne dawki, zgodnie z miejscowymi wytycznymi.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nyxoid u dzieci w wieku poniżej 14 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie donosowe.

Nyxoid należy podać najszybciej jak to możliwe, aby uniknąć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub zgonu.

Nyxoid zawiera tylko jedną dawkę leku, dlatego nie należy go przygotowywać ani wypróbować przed użyciem.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania produktu leczniczego Nyxoid podano w Ulotce dla pacjenta oraz w skróconej instrukcji wydrukowanej z tyłu każdego blistra. Ponadto, udostępniono szkolenie wideo i Kartę informacyjną dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Instruktaż odnośnie właściwego użycia produktu leczniczego Nyxoid dla pacjenta/użytkownika

Produkt leczniczy Nyxoid można udostępnić do użycia jedynie po stwierdzeniu, że osoba, która w odpowiednich okolicznościach ma podać nalokson, jest odpowiednia i kompetentna. Pacjentów i wszelkie inne osoby, które mogą stanąć przed koniecznością podania produktu leczniczego Nyxoid, należy pouczyć, jak właściwie go stosować i jak ważne jest zwrócenie się po dalszą pomoc medyczną.

Produkt leczniczy Nyxoid nie zastępuje pomocy medycznej w stanie nagłym. Może być stosowany zamiast dożylnego wstrzyknięcia, gdy nie można pilnie uzyskać dostępu żylnego.

Produkt leczniczy Nyxoid jest przeznaczony do podawania jako składowa postępowania resuscytacyjnego w przypadku podejrzenia przedawkowania, prawdopodobnie leków opioidowych, także w innych miejscach niż placówka medyczna. W związku z tym lekarz przepisujący lek powinien upewnić się, że pacjent lub inna osoba, która może stanąć przed koniecznością podania produktu leczniczego Nyxoid, dokładnie rozumieją wskazania i sposób stosowania tego produktu.

Lekarz przepisujący lek powinien opisać pacjentowi lub osobie, która może stanąć przed koniecznością podania tego produktu leczniczego, objawy, na podstawie których można postawić wstępne rozpoznanie depresji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub ośrodka oddechowego, wskazania do stosowania oraz instrukcje dotyczące podania. Należy to przeprowadzić zgodnie z wytycznymi edukacyjnymi dla produktu leczniczego Nyxoid.

Monitorowanie odpowiedzi pacjenta

Pacjentów, którzy zadowalająco zareagują na podanie produktu Nyxoid, należy uważnie monitorować. Efekt działania niektórych opioidów może otrzymywać się dłużej niż wpływ naloksonu, co może prowadzić do nawrotu depresji ośrodka oddechowego i potrzeby podania kolejnych dawek naloksonu.

Zespół odstawienia opioidów

Podanie produktu leczniczego Nyxoid może prowadzić do szybkiego odwrócenia wpływu opioidów, co może być przyczyną ostrego zespołu odstawienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci otrzymujący opioidy dla uśmierzania przewlekłego bólu, po podaniu produktu leczniczego Nyxoid mogą zacząć odczuwać ból i objawy zespołu odstawienia opioidów.

Skuteczność naloxonu

Odwroćenie depresji ośrodku oddechowego wywołanej przez buprenorfinę może być niepełne. W takim przypadku należy zastosować wspomagające sztuczne oddychanie.

Wchłanianie donosowe i skuteczność naloksonu mogą być zmienione u pacjentów z uszkodzoną błoną śluzową nosa i wadami przegrody nosowej.

Dzieci i młodzież

U noworodków odstawienie opioidów może prowadzić do stanu zagrożenia życia, jeśli nie jest rozpoznane i odpowiednio leczone. Jego objawami podmiotowymi i przedmiotowymi mogą być: drgawki, nadmierny płacz, wzmożone odruchy.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nalokson wywołuje odpowiedź farmakologiczną poprzez interakcję z opioidami i agonistami opioidów. Nalokson po podaniu osobom uzależnionym od opioidów może u niektórych osób powodować ostre objawy odstawienia. Opisywano nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, obrzęk płuc i zatrzymanie krążenia, częściej gdy nalokson zastosowano po zabiegu operacyjnym (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Podawanie produktu leczniczego Nyxoid może osłabić działanie przeciwbólowe opioidów, stosowanych głównie przeciwbólowo, ze względu na właściwości antagonistyczne naloksonu (patrz punkt 4.4).

Podając nalokson pacjentom, którzy otrzymywali buprenorfinę jako lek przeciwbólowy, można przywrócić pełną analgezję. Uważa się, że efekt ten wynika z łukowatego kształtu krzywej zależności odpowiedzi od dawki dla buprenorfiny - analgezja zmniejsza się w przypadku dużych dawek. Odwróćenie depresji oddechowej wywołane przez buprenorfinę jest jednak ograniczone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania naloksonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość tylko po dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Produktu leczniczego Nyxoid nie należy przyjmować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia za pomocą naloksonu.

W przypadku ciężarnych kobiet, które leczono produktem leczniczym Nyxoid, należy monitorować płód pod kątem nieprawidłowości.

Podanie naloksonu ciężarnej kobiecie uzależnionej od opioidów może wywołać objawy zespołu odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nalokson jest wydzielany do mleka ludzkiego ani nie ustalono, czy nalokson wpływa na niemowlęta karmione piersią. Jednakże z uwagi na fakt, że nalokson jest praktycznie niedostępny biologicznie po podaniu doustnym, możliwość by wpływał na niemowlę karmione piersią jest nieistotna. Należy zachować ostrożność podczas podawania naloksonu karmiącej matce, ale nie

ma potrzeby przerywania karmienia piersią. Karmione piersią dzieci matek leczonych produktem leczniczym Nyxoid należy monitorować pod kątem sedacji lub drażliwości.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu naloksonu na płodność, ale wyniki badań na szczurach (patrz punkt 5.3) wskazują na brak tego rodzaju działania.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów, którym podano nalokson w celu odwrócenia wpływu opioidów, należy przestrzec, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn ani nie podejmowali czynności wymagających wysiłku fizycznego lub umysłowego przez co najmniej 24 godziny, z uwagi na możliwość nawrotu wpływu opioidów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym (AR) obserwowanym po podaniu naloksonu są nudności (częstość występowania: bardzo często). U osób psychicznie uzależnionych od opioidów po zastosowaniu naloksonu można spodziewać się typowego zespołu odstawienia wywołanego przez nagłe odstawienie opioidu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące reakcje niepożądane zgłoszono podczas stosowania produktu leczniczego Nyxoid lub innych produktów leczniczych zawierających nalokson podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania.

Kategorie częstości występowania przypisano tym reakcjom niepożądanym, które uznano za co najmniej możliwie związane przyczynowo ze stosowaniem naloksonu, i zdefiniowano jako występujące bardzo często: ($\geq 1/10$); często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Nadwrażliwość, wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: Drżenie

Zaburzenia serca

Często: Tachykardia

Niezbyt często: Zaburzenia rytmu serca, bradykardia

Bardzo rzadko: Migotanie komór, zatrzymanie akcji serca

Zaburzenia naczyniowe

Często	Niedociśnienie, nadciśnienie
--------	------------------------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Hiperwentylacja
----------------	-----------------

Bardzo rzadko	Obrzęk płuc
---------------	-------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	Nudności
---------------	----------

Często	Wymioty
--------	---------

Niezbyt często	Biegunka, suchość w jamie ustnej
----------------	----------------------------------

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często	Nadmierna potliwość
----------------	---------------------

Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy
---------------	------------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często	Zespół odstawienia leku (u pacjentów uzależnionych od opioidów)
----------------	---

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zespół odstawienia

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zespołu odstawienia należą niepokój, drażliwość, nadwrażliwość, nudności, wymioty, ból żołądka i jelit, skurcze mięśni, dysforia, bezsenność, lęk, nadmierna potliwość, piloerekcja, tachykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego, ziewanie, gorączka. Mogą również wystąpić zmiany zachowania, w tym zachowania agresywne, nerwowość i podekscytowanie.

Zaburzenia naczyniowe

W raportach dotyczących dożylnego/domięśniowego podawania naloksonu: niedociśnienie, nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz komorowy i migotanie komór) oraz obrzęk płuc zanotowano podczas podawania naloksonu w okresie pooperacyjnym. Niepożądany wpływ na układ sercowo-naczyniowy występował częściej u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, którzy chorowali wcześniej na choroby serca i naczyń lub u osób otrzymujących inne produkty lecznicze wywołujące podobny niepożądany wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Nyxoid jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 14 lat. Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży będą takie same, jak u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania oraz szeroki margines terapeutyczny, nie przewiduje się możliwości przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Odtrutki, Kod ATC: V03AB15

Mechanizm działania i wpływ farmakodynamiczny

Nalokson, półsyntetyczna pochodna morfiny (N-allilo-nor-oksymorfon) jest swoistym antagonistą opioidów oddziałującym w sposób konkurencyjny na receptory opioidowe. Wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do opioidowych miejsc receptorowych, a przez to wypiera zarówno agonistów, jak i częściowych antagonistów opioidów. Nalokson, w odróżnieniu do innych antagonistów opioidów, nie wykazuje właściwości agonistycznych ani morfinopodobnych. Gdy brak opioidów lub agonistycznego działania innych antagonistów opioidów produkt ten nie wykazuje żadnej aktywności farmakologicznej. Nie wykazano wytwarzania się tolerancji na nalokson ani też fizycznego bądź psychicznego uzależnienia.

Czas trwania działania niektórych agonistów opioidów może być dłuższy niż czas działania naloksonu, dlatego wpływ agonisty opioidu może powrócić po ustąpieniu działania naloksonu. Z tego względu może być konieczne wielokrotne podawanie dawek naloksonu – jednakże taka potrzeba zależy od ilości, rodzaju i drogi podawania agonisty opioidu, z powodu którego stosowany jest nalokson.

Dzieci i młodzież

Dane nie są dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wykazano, że po podaniu donosowym nalokson szybko się wchłania, czego dowodzi bardzo wczesne pojawienie się (już po 1 minucie po podaniu) substancji czynnej w krążeniu.

W badaniu oceniającym nalokson podawany donosowo w dawkach 1 mg, 2 mg, 4 mg (MR903-1501) wykazano, że mediana (zakres) t_{max} po donosowym podaniu naloksonu wynosiła od 15 (10, 60) minut dla dawki 1 mg, 30 (8, 60) minut dla dawki 2 mg oraz 15 (10, 60) minut dla dawki 4 mg, podawanych drogą donosową. Uzasadnione jest oczekiwanie, że początek działania po podaniu donosowym u każdej osoby wystąpi przed osiągnięciem czasu t_{max} .

Wartości okresu półtrwania do C_{max} (HVD) w przypadku podania donosowego były dłuższe niż po podaniu domięśniowym (podanie donosowe 2 mg, 1,27 h, podanie domięśniowe 0,4 mg 1,09 h), z czego można wnioskować, że czas działania będzie dłuższy po podaniu donosowym naloksonu niż po

podaniu domięśniowym. Jeśli czas działania agonisty opioidu przekracza czas działania naloksonu podanego donosowo, wpływ agonisty opioidu może powrócić, co będzie wymagać podania drugiej dawki naloksonu.

Badanie wykazało, że po podaniu dawki donosowej 2 mg średnia bezwzględna biodostępność wynosiła 47%, a średni okres półtrwania 1,4 godziny.

Metabolizm

Nalokson jest szybko metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem. Podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, głównie poprzez sprzężenie z glukuronianem. Głównymi metabolitami są 3-glukuronian naloksonu, 6-beta naloksol i jego glukuronian.

Eliminacja

Brak dostępnych danych dotyczących wydalania naloksonu po podaniu donosowym. Badano natomiast rozkład znakowanego naloksonu po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników i pacjentów uzależnionych od opioidów. Po podaniu dożylnie dawki 125 µg, 38% dawki odzyskano w moczu w ciągu 6 godzin u zdrowych ochotników wobec 25% dawki odzyskanej w tym samym czasie w moczu pacjentów uzależnionych od opioidów. Po okresie 72 godzin u zdrowych ochotników odzyskano w moczu 65% wstrzykniętej dawki, natomiast u pacjentów uzależnionych od opioidów odsetek ten wyniósł 68%.

Dzieci i młodzież

Dane nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność i wpływ rakotwórczy

W badaniach mutacji powrotnych u bakterii nie wykazano działania mutagennego naloksonu, ale stwierdzono taki wpływ w testach na komórkach chłoniaka myszy, a także działanie klastogenne *in vitro*, chociaż nie *in vivo*. Nalokson nie wykazywał działania rakotwórczego po podaniu doustnym w 2-letnim badaniu na szczurach oraz 26-tygodniowym badaniu na myszach szczepu Tg-rasH2. Ogólnie, jak wynika z dowodów, nalokson wykazuje co najwyżej minimalne ryzyko genotoksyczności i rakotwórczości u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Nalokson nie miał wpływu na płodność ani reprodukcję u szczurów, ani na wczesny rozwój zarodka u szczurów i królików. W badaniach na szczurach dotyczących okresu około- i poporodowego nalokson wywoływał wzrost liczby zgonów potomstwa w okresie bezpośrednio po urodzeniu stosowany w wysokich dawkach, które miały także istotny wpływ toksyczny na ciężarne samice szczurów (np. spadek masy ciała, napady drgawkowe). Nalokson nie wpływał na rozwój ani zachowanie potomstwa, które przeżyło. Zatem nalokson nie ma wpływu teratogennego u szczurów ani królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trisodu cytrynian dwuwodny (E331)

Sodu chlorek

Kwas solny (E507)

Sodu wodorotlenek (E524)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik bezpośredni zawiera fiolkę ze szkła typu I z korkiem chlorobutylovym pokrytym silikonem zawierającą 0,1 ml roztworu. Aplikator wykonany jest z polipropylenu i stali nierdzewnej.

Każde opakowanie zawiera dwa jednodawkowe pojemniki z aerozolem do nosa.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
United Drug House Magna Drive
Magna Business Park
Citywest Road
Dublin 24
Irlandia

8. NUMER/-Y POZWOLENIA/-EŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1238/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopad 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.