



**Datum:** 29. November 2011  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-111129-23529-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **Betreff: Naltrexon - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller generischen Naltrexon - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

### **Fachinformation**

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- akute Hepatitis
- schwere oder akute Lebererkrankung
- schwere Nierenerkrankung
- Patienten, die Opioid-Analgetika erhalten
- opiatabhängige Patienten, da akute Opiatentzugssymptome auftreten können
- Patienten mit Entzugssymptomen nach der Gabe von Naloxonhydrochlorid (positives Ergebnis des Naloxon Provokationstests)
- Patienten mit positivem Urintest auf Opioide

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Therapie sollte entsprechend den nationalen Richtlinien von einem Arzt mit Erfahrung mit opiat- und alkoholabhängigen Patienten initiiert und überwacht werden.

Die Anwendung von <Produkt> muss bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung bzw.

Leberfunktionsstörung aufgrund seiner hepatotoxischen Wirkung besonders vorsichtig erfolgen.





Naltrexonhydrochlorid wird v.a. über die Leber metabolisiert und hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden. Deshalb soll man besonders Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen während der Therapie gut überwachen (s. Abschnitt 4.3).

Es ist nicht ungewöhnlich, dass die Leberfunktion von Alkoholabhängigen beeinträchtigt ist. Bei älteren adipösen alkoholabhängigen Patienten wurden nach erhöhten Naltrexon-Dosen (bis zu 300 mg/Tag) veränderte Leberfunktionstests beschrieben.

Eine Schmerzbehandlung während der Therapie soll nur mit Nicht-Opioiden durchgeführt werden.

Bei opiatabhängigen Patienten können durch <Produkt> Entzugsserscheinungen ausgelöst werden - sie können innerhalb von 5 Minuten auftreten und bis zu 48 Stunden andauern. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen und kann eine Verabreichung von Opioiden umfassen.

Es wird empfohlen das Vorhandensein von Opioiden durch einen Naloxon-Provokationstest abzuklären. Durch Naloxonhydrochlorid ausgelöste Entzugssymptome sind von kürzerer Dauer als Entzugssymptome durch <Produkt>.

Der Naloxon-Provokationstest sollte weder bei Patienten mit klinisch erkennbaren Entzugssymptomen noch bei Patienten mit positivem Urintest auf Opioiden durchgeführt werden.

Patienten sollten davor gewarnt werden, durch Anwendung hoher Dosen an Opioiden die Blockade wieder aufzuheben, da es nach dem Ende der Naltrexonwirkung zu einer akuten – möglicherweise tödlichen – Opioidüberdosierung kommen kann. Hohe Opioiddosen bei einer gleichzeitigen Naltrexonbehandlung können durch Beeinträchtigung der Atmung und des Kreislaufes zu einer lebensbedrohlichen Opioidvergiftung führen.

Nach der Behandlung mit <Produkt> Filmtabletten können Patienten empfindlicher auf die Gabe opioidhaltiger Präparate reagieren.

Naltrexon kann eine transiente Erhöhung des diastolischen Blutdrucks verursachen, gefolgt von Absenkung der Körpertemperatur und Abnahme der Atemfrequenz.

Die Patienten müssen vor der begleitenden Anwendung von Opioiden (z.B.: Opioiden in Hustenmitteln, Opioiden zur symptomatischen Behandlung von Erkältungen oder Opioiden in Mitteln gegen Diarrhoe, etc.) während der Therapie mit <Produkt> Filmtabletten gewarnt werden.

Sollte ein Patient, der mit <Produkt> behandelt wird, in Notfällen doch eine Therapie mit Opioiden benötigen, z.B. Opioidanalgesie oder Anästhesie, kann die benötigte Dosis größer sein, um den gleichen therapeutischen Effekt zu erzielen. In diesen Fällen können auch Atemdepression und Kreislaufstörungen stärker sein und länger andauern. Nicht-rezeptor vermittelte Effekte können ebenfalls auftreten (z.B.





Gesichtsschwellung, Juckreiz, Erythem, Diaphoresis und andere Haut und Schleimhauterscheinungen die durch Histaminfreisetzung bedingt werden)

Der Patient benötigt besondere Aufmerksamkeit und Überwachung durch geschultes Personal in einer medizinischen Einrichtung.

Das erhöhte Suizidrisiko bei Drogenabhängigen – mit oder ohne begleitende Depression – wird durch die Behandlung mit <Produkt> nicht verringert.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactase-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.\*

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zurzeit gibt es nur begrenzte klinische Erfahrung und experimentelle Daten über die Wirkung von Naltrexon auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Naltrexon und anderen Arzneimitteln soll mit Vorsicht durchgeführt und sorgfältig überwacht werden.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass weder Naltrexonhydrochlorid noch der Hauptmetabolit 6- $\beta$ -Naltrexol über die menschlichen CYP450 Enzyme metabolisiert werden. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik von Naltrexon von Substanzen beeinflusst wird, die die CYP450 Enzyme hemmen oder induzieren:

Sedativa: Opioidderivate (Analgetika, Antitussiva, Drogensersatztherapie), Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika die nicht Benzodiazepine sind (z.B. Meprobamat), Hypnotika, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Trimipramin), sedative Antihistaminika H1, Antihypertonika, Baclofen, Thalidomid.

Nach der Behandlung mit <Produkt> können Patienten empfindlicher auf die Gabe opioidhaltiger Präparate reagieren.

Eine gemeinsame Anwendung mit agonistisch wirkenden Opioidanalgetika, agonistisch-antagonistisch wirkenden Opioiden oder Opioiden in der Substitutionstherapie ist nicht empfohlen.

Eine gemeinsame Anwendung mit Barbituraten und Benzodiazepinen kann in Betracht gezogen werden.

Bis jetzt wurden keine Wechselwirkungen zwischen Kokain und Naltrexonhydrochlorid beschrieben.

Daten aus Sicherheits- und Toleranzstudien zur Co-Administration von Naltrexon und Acamprosat in nicht-behandlungssuchenden alkoholabhängigen Individuen zeigten, dass die Anwendung von Naltrexon den



Acamprosat-Plasmaspiegel signifikant erhöhte. Wechselwirkungsstudien mit anderen Psychopharmaka (z.B. Disulfiram, Amitryptilin, Doxepin, Lithium, Clozapin, Benzodiazepine) wurden nicht durchgeführt.

Zurzeit sind keine Interaktionen zwischen Naltrexon und Alkohol bekannt.

Fälle von Lethargie und Somnolenz nach gemeinsamer Behandlung mit Naltrexon und Thioridazin wurden berichtet.

Bezüglich Wechselwirkungen mit opioidhaltigen Arzneimitteln siehe 4.4.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Es gibt keine klinischen Daten über die Anwendung von Naltrexonhydrochlorid während der Schwangerschaft. Daten aus tierexperimentellen Studien haben allerdings Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Diese Daten sind nicht ausreichend, um daraus eine klinische Relevanz abzuleiten.

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollen <Produkt> Filmtabletten nur nach strenger Abwägung von Nutzen und Risiko durch den behandelnden Arzt von schwangeren Frauen genommen werden.

Die Anwendung von Naltrexon bei schwangeren alkoholabhängigen Patienten die in Langzeittherapie mit Opiaten oder Ersatztherapie mit Opiaten sind, oder bei opioidabhängigen Schwangeren birgt das Risiko von akuten Entzugssymptomen mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für Mutter und Fötus (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Naltrexon muss unterbrochen werden wenn Opiatanalgetika verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### **Stillzeit**

Es gibt keine klinischen Daten über die Anwendung von Naltrexonhydrochlorid während der Stillzeit. Es ist nicht bekannt, ob Naltrexon oder 6- $\beta$ -Naltrexol in die Muttermilch abgegeben werden. Während einer Naltrexonbehandlung darf nicht gestillt werden.

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

<Produkt> Filmtabletten können physische und psychische Fähigkeiten beeinflussen, weswegen von gefährlichen Aufgaben, wie Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen, abgesehen werden soll.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit gereiht:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Gelegentlich: oraler Herpes, Fusspilz

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

Selten: idiopathische thrombozytopenische Purpura

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Nervosität, Angstzustände, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit

Häufig: Reizbarkeit, Gemütskrankheit

Gelegentlich: Halluzination, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, Depression, Paranoia,  
Desorientierung, Albträume, Unruhe, ungewöhnliche Träume

Selten: Suizidgefährdung, Suizidversuch

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Unruhe

Häufig: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit,

Gelegentlich: Tremor

Selten: Sprachstörungen

#### Augenerkrankungen

Häufig: vermehrte Tränensekretion

Gelegentlich: Sehstörungen, Reizungen und Schwellungen des Auges, Photophobie,  
Augenschmerzen oder Augenmüdigkeit, , Farbensehchwäche

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrenbeschwerden, Ohrenschmerzen, Tinnitus, Schwindel

#### Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Herzklopfen, Abweichungen im EKG

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Ödeme, Hypertonie, Blutdruckschwankungen, Erröten

Selten: Synkope

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Schmerzen in der Brust, Atemnot

Gelegentlich: nasale Kongestion, nasale Beschwerden, Rhinorrhoe, Niesen, oropharyngeale  
Beschwerden, vermehrtes Sputum, Sinusstörungen, Dyspnoe, Dysphonie, Husten, Gähnen



#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen und –krämpfe, Übelkeit, Erbrechen  
Häufig: Durchfall, Verstopfung  
Gelegentlich: Flatulenz, Hämorrhoiden, Ulcus, Mundtrockenheit

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, erhöhte Bilirubinwerte, Hepatitis (Während der Behandlung kann es zu einem Anstieg an Lebertransaminasen kommen. Nach dem Absetzen von <Produkt> sinken die Transaminasen innerhalb von einigen Wochen wieder auf den ursprünglichen Wert).

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag  
Gelegentlich: Seborrhoea, Akne, Haarausfall

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Gelenk- und Muskelschmerzen  
Gelegentlich: Leistenschmerzen  
Sehr selten: Rhabdomyolyse

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention  
Gelegentlich: Pollakisurie, Dysurie

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: verzögerte Ejakulation, verringerte Potenz, Libidostörungen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: körperliche Schwäche  
Häufig: Durst, gesteigerte Energie, Schüttelfrost, Hyperhidrose  
Gelegentlich: gesteigerter Appetit, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Fieber, Schmerzen, Kältegefühl in den Extremitäten, Hitzewallungen



## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Es gibt nur wenig klinische Erfahrung mit Überdosierungen von Naltrexonhydrochlorid. Bei Versuchen mit Freiwilligen, die 800 mg Naltrexonhydrochlorid/Tag über eine Woche lang bekommen haben, gab es aber keine Hinweise auf Toxizität.

### Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten permanent überwacht und symptomatisch behandelt werden.

\*nur anführen, wenn zutreffend