

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naltrexon-HCl neuraxpharm 50 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Naltrexonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 192,85 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung als zusätzliche Behandlung innerhalb eines umfassenden Therapieprogramms einschließlich psychologischer Begleitung für entwöhnte Patienten, die opioidabhängig waren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), und zur Unterstützung der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Naltrexon kann bei opioidabhängigen Personen zu lebensbedrohlichen Entzugssymptomen führen. Die Anwendung von Naltrexon darf nicht begonnen werden, bevor ein Naloxon-Provokationstest durchgeführt wurde und ein negatives Ergebnis vorliegt.

Naloxon Provokationstest

- Intravenöse Anwendung: Gabe von 0,2 mg Naloxon i.v. Tritt nach 30 Sekunden keine Nebenwirkung auf, können weitere 0,6 mg Naloxon i.v. gegeben werden. Der Patient sollte dann während der folgenden 20 Minuten kontinuierlich überwacht werden, um Anzeichen von Entzugssymptomen zu erkennen.

- Subkutane Anwendung: Gabe von 0,8 mg Naloxon s.c. Der Patient sollte dann während der folgenden 20 Minuten kontinuierlich überwacht werden, um Anzeichen von Entzugssymptomen zu erkennen.

Bestätigung des Testergebnisses: Falls Zweifel bestehen, ob der Patient opioidfrei ist, sollte die Behandlung mit Naltrexon für 24 Stunden zurückgestellt werden. In diesem Fall sollte der Test mit 1,6 mg Naloxon wiederholt werden.

Die Behandlung mit Naltrexon sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die für mindestens 7 - 10 Tage Heroin-frei und für mindestens 10 Tage Methadon-frei sind.

Vor Beginn der Behandlung mit Naltrexon muss das Testergebnis durch eine Urinuntersuchung bestätigt werden. Der Naloxon-Provokationstest sollte weder bei Patienten mit klinischen Entzugssymptomen noch

bei Patienten mit positivem Urintest auf Opioiden durchgeführt werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Naltrexon muss mit niedrigen Dosierungen begonnen werden. Die Initialdosis von Naltrexonhydrochlorid sollte für Patienten, die opioidabhängig waren, 25 mg betragen (eine halbe Tablette), gefolgt von der üblichen Dosis von einer Tablette (= 50 mg Naltrexonhydrochlorid) am nächsten Tag.

Zum Unterstützen der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit beträgt die empfohlene Dosis 50 mg pro Tag (1 Tablette).

Wenn der Therapieverlauf überwacht wird, kann die Dosierung auch wie folgt angepasst werden: Gabe von 2 Tabletten (= 100 mg Naltrexonhydrochlorid) am Montag und am Mittwoch und 3 Tabletten (= 150 mg Naltrexonhydrochlorid) am Freitag. Eine ausgelassene Dosis kann jederzeit nachgeholt werden (1 Tablette pro Tag bis zur nächsten Dosisanpassung).

Die Opioid-Blockade kann bei höherer Dosierung in längeren Intervallen verringert sein.

Ein Dosierung von mehr als 150 mg an einem Tag wird nicht empfohlen, da dies zu vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Leberzellschädigung bei Einzeldosen über 50 mg. Eine höhere Dosierung in längeren Intervallen sollte daher erst nach sorgfältiger Abwägung des möglichen Risikos und Nutzens erfolgen.

Zum Einnehmen mit etwas Flüssigkeit.

Es kann keine übliche Behandlungsdauer festgelegt werden, da Naltrexonhydrochlorid eine begleitende Therapieform darstellt und der Genesungsprozess bei opioidabhängigen Patienten bzw. bei Alkoholabhängigkeit, die auch psychologisch begleitet werden, individuell verschieden ist. Eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten wird empfohlen, wobei unter Umständen auch eine Therapieverlängerung notwendig sein kann.

Naltrexonhydrochlorid verursacht weder psychische noch physische Abhängigkeit. Es gibt keine Abschwächung der antagonistischen Wirkung bei Langzeitbehandlungen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Naltrexon und seine Metabolite werden hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden. Deshalb ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besondere Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Naltrexon wird vor allem über die Leber metabolisiert. Deshalb ist besondere Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geboten.

Die AUC von Naltrexon ist bei Patienten mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose um etwa das Fünffache bzw. Achtfache erhöht.

Es wird empfohlen, Leberfunktionswerte vor und während der Behandlung zu kontrollieren.

Ältere Menschen

Die Unbedenklichkeit der Behandlung der Opiatabhängigkeit in älteren Patienten ist nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Naltrexon-HCl neuraxpharm bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Die Unbedenklichkeit der Anwendung bei Kindern ist nicht nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Naltrexon-HCl neuraxpharm darf nicht angewandt werden

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder akuter Hepatitis.
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.
- bei Patienten, die Opioid-Analgetika oder andere Opioid-haltige Arzneimittel erhalten.
- bei opioidabhängigen Patienten ohne erfolgreichen Entzug, oder Patienten, die Opiat-Agonisten erhalten (z. B. Methadon).
- bei Patienten mit akuten Opiat-Entzugssymptomen.
- bei Patienten mit einem positiven Opioid-Nachweis im Urin, oder einem negativen Ergebnis im Naloxon-Provokationstest.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Naltrexon sollte von einem in der Behandlung von opioid- und alkoholabhängigen Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Auslösung eines Entzugssyndroms

Um die Auslösung oder die Verschlimmerung eines Entzugssyndroms zu verhindern, müssen Patienten, für die eine Behandlung mit Naltrexon in Betracht gezogen wird, für mindestens 7 - 10 Tage Heroin-frei und für mindestens 10 Tage Methadon-frei sein.

Die Behandlung mit Naltrexon kann bei opioidabhängigen Patienten ein schweres Entzugssyndrom auslösen. Anzeichen und Symptome können sich innerhalb von 5 Minuten entwickeln und bis zu 48 Stunden anhalten.

Änderungen der Bewusstseinslage wie Konfusion, Somnolenz und Halluzinationen wurden beobachtet. Ein ausgeprägter Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen und Diarrhö kann intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordern. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen und kann die Gabe von Opioiden und Nicht-Opioiden einschließen. Vor der Anwendung von Naltrexon wird ein Naloxon-Provokationstest empfohlen, um

die Anwendung von Opioiden ausschließen zu können; das Entzugssymptom ausgelöst durch Naloxon ist von kürzerer Dauer als das Entzugssymptom von Naltrexon (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn im Naloxon-Provokationstest ein Entzugssymptom auftreten sollte, darf die Naltrexon-Therapie nicht begonnen werden. Wenn das Testergebnis negativ ist, kann die Behandlung initiiert werden.

Die Patienten müssen vor der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden (z. B. Opioide in Hustenmitteln, Opioide zur symptomatischen Behandlung von Erkältungen oder Opioide in Mitteln gegen Diarrhoe) während der Therapie mit Naltrexon gewarnt werden.

In Notfällen, in denen ein Patient unter Naltrexon eine Schmerztherapie benötigt, sollte der Patient mittels Regional-Anästhesie, Sedierung mit einem Benzodiazepin, Gabe nicht-opioidhaltiger Schmerzmittel oder allgemeiner Anästhesie behandelt werden.

Sollten Patienten im Notfall eine Therapie mit Opioiden benötigen, z. B. Opioidanalgesie oder Anästhesie, kann eine höhere Opioiddosis erforderlich sein, um den gleichen therapeutischen Effekt zu erzielen. In diesen Fällen kann auch die Atemdepression stärker sein und länger andauern. Ebenso können Opioidrezeptor-unabhängige, Histamin-vermittelte Effekte (z. B. Schwellungen des Gesichts, Juckreiz, generalisiertes Erythem, Bronchokonstriktion) auftreten. Die Menge an Analgetika sollte patientenindividuell titriert werden. Der Patient benötigt in dieser Situation besondere Überwachung durch ausgebildetes Personal in der Klinik. Patienten sollten davor gewarnt werden, durch Anwendung großer Dosen an Opioiden die Blockade wieder aufzuheben, da es nach dem Ende der Naltrexonwirkung zu einer akuten Opioidüberdosierung kommen kann - mit möglicherweise tödlichem Ausgang. Während der Behandlung mit Naltrexon können hohe Opioiddosen zu lebensbedrohlichen Störungen der Atmung und des Kreislaufsystems führen.

ES BESTEHT LEBENSGEFAHR BEI DER SELBSTVERABREICHUNG HOHER MENGEN VON OPIATEN!

Erhöhte Ansprechbarkeit auf Opiate nach einer Behandlung mit Naltrexon

Es ist möglich, dass die Ansprechbarkeit auf Opiate nach einer Behandlung mit Naltrexon zunimmt. Dies könnte zu einer potenziell lebensbedrohlichen Opiat-Vergiftung mit Beeinträchtigung von Atmung und Herz-Kreislauf führen.

Beschleunigter Opioid -Entzug

Die Sicherheit von Naltrexon in beschleunigten Entgiftungsprogrammen wurde bisher nicht belegt.

Suizidrisiko

Bei Drogenmissbrauch besteht ein erhöhtes Suizidrisiko, unabhängig vom Bestehen einer Depression. Dieses Risiko wird

durch die Behandlung mit Naltrexon nicht beseitigt.

Leberfunktion

Eine Einschränkung der Leberfunktion ist bei Opioidmissbrauch nicht unüblich. Ebenso tritt bei Alkoholmissbrauch eine Veränderung der Leberfunktion auf. Naltrexon kann Leberzellschädigung verursachen, wenn es in überhöhten Dosen gegeben wird.

Veränderungen in Leberfunktionstests wurden in einer klinischen Studie bei adipösen Patienten beobachtet, die Naltrexon in etwa 5-fach höheren Dosierungen als der für die Opioid-Entwöhnungsbehandlung empfohlenen Dosis (bis zu 300 mg/Tag) erhielten.

Die Leberfunktionswerte sollten daher vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung kontrolliert werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Naltrexon-HCl neuraxpharm nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Derzeit sind nur in begrenztem Umfang klinische Erfahrungen und experimentelle Daten zum Effekt von Naltrexon auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen verfügbar. Eine gleichzeitige Behandlung mit Naltrexon und anderen Arzneimitteln sollte mit Vorsicht erfolgen und gut überwacht werden.

Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

In vitro Studien haben ergeben, dass weder Naltrexon noch der Hauptmetabolit 6-β-Naltrexol von humanen CYP450 Enzymen metabolisiert wird. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik von Naltrexon durch Substanzen beeinflusst wird, die Cytochrom P450 Enzyme inhibieren.

Eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Opioidderivaten (Analgetika, Antitussiva, Substitutionsmedikation) wird nicht empfohlen.

Mögliche Wechselwirkungen sind zu berücksichtigen mit Neuroleptika (Droperidol), Barbituraten, Benzodiazepinen, anderen Anxiolytika (z. B. Meprobamat), Hypnotika, sedierenden Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Trimipramin), sedierenden H₁-Antihistaminika. Methadon zur Substitutionsbehandlung: Es besteht bei gleichzeitiger Anwendung das Risiko Entzugssymptome auszulösen. Wechselwirkungen von Naltrexonhydrochlorid mit Kokain sind bislang nicht beschrieben.

Die Daten einer Verträglichkeitsstudie zur gemeinsamen Verabreichung von Naltrexon und Acamprosat bei alkoholabhängigen Personen ergaben, dass die Verabreichung von Naltrexon zu einer signifikant

beschleunigten und erhöhten Resorption von Acamprosat führte, wohingegen Acamprosat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Naltrexon oder 6-β-Naltrexol hatte. Der genaue Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt.

Wechselwirkungen mit anderen psychopharmakologisch wirksamen Substanzen (z. B. Disulfiram, Amitriptylin, Doxepin, Lithium, Clozapin, Benzodiazepinen) wurden nicht untersucht.

Wechselwirkungen von Naltrexon und Alkohol sind nicht bekannt.

Es gibt Berichte über Fälle von Lethargie und Schläfrigkeit, die nach der gemeinsamen Gabe von Naltrexon und Thioridazin aufgetreten sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Naltrexon während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Ergebnisse sind nicht ausreichend, um daraus eine Aussage zur klinischen Relevanz abzuleiten. Das mögliche Risiko im Menschen ist nicht bekannt.

Naltrexon sollte nur dann an schwangere Frauen verabreicht werden, wenn nach Beurteilung durch den behandelnden Arzt der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Die Anwendung von Naltrexon bei schwangeren alkoholkranken Patientinnen in Langzeitbehandlung mit Opiaten oder in Substitutionstherapie mit Opiaten oder bei opiatabhängigen Patientinnen birgt das Risiko eines akuten Entzugssyndroms, das ernste Folgen für Mutter und Fötus haben kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Naltrexon muss eingestellt werden, wenn Opiatanalgetika verordnet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Naltrexonhydrochlorid während der Stillzeit. Es ist nicht bekannt, ob Naltrexon oder 6-β-Naltrexol beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Naltrexon sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Naltrexon kann physische und psychische Fähigkeiten, die für potentiell gefährvolle Tätigkeiten wie das Führen von Kraftfahrzeugen oder die Bedienung von Maschinen benötigt werden, beeinträchtigen. Es können Schwindel und Somnolenz auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Naltrexon kann bei allen Patienten, die nicht vollständig Opioid-frei sind, Entzugssymptome auslösen oder verschlimmern. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden

folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die beobachteten Nebenwirkungen unter Naltrexon scheinen ähnlich für alkohol- und opioidabhängige Patienten zu sein. Ernste Nebenwirkungen sind eher ungewöhnlich.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Herpes im Mundbereich, Tinea pedis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Lymphadenopathie
Selten:	idiopathische thrombozytopenische Purpura
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität
Häufig:	Affektstörungen, Reizbarkeit
Gelegentlich:	Agitiertheit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Depression, Paranoia, Desorientierung, Alpträume, Störung der Libido, abnormale Träume
Selten:	Suizidgedanken, versuchter Suizid
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Unruhe
Häufig:	Schwindel
Gelegentlich:	Tremor, Somnolenz
Augenerkrankungen	
Häufig:	gesteigerter Tränenfluss
Gelegentlich:	Sehstörung, Augenreizung, Photophobie, Schwellung des Auges, schmerzendes Auge oder Asthenopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Ohrenbeschwerden, Ohrenschmerzen, Tinnitus, Schwindel
Herzkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen, EKG-Veränderungen
Gefäßkrankungen	
Gelegentlich:	Blutdruckschwankungen, Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Thoraxschmerzen

Gelegentlich:	Verstopfung der Nase, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe, Niesen, oropharyngealer Schmerz, gesteigerte Sputumsekretion, Nebenhöhlen-erkrankung, Dyspnoe, Dysphonie, Husten, Gähnen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Bauchschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen
Häufig:	Durchfall, Verstopfung
Gelegentlich:	Flatulenz, Hämorrhoiden, Ulcus, trockener Mund
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Leberfunktionsstörung, Bilirubinanstieg, Hepatitis
Unter der Behandlung mit Naltrexon kann es zu einer Erhöhung der Leber-Transaminasen kommen. Nach Absetzen von Naltrexon sanken die Transaminasen innerhalb einiger Wochen auf die Ausgangswerte zurück.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Exanthem
Gelegentlich:	Seborrhoe, Juckreiz, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Gelenk- und Muskelschmerzen
Gelegentlich:	Leistenbeschwerden
Sehr selten:	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Pollakisurie, Dysurie
Nicht bekannt:	Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	verzögerte Ejakulation, erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Asthenie
Häufig:	Durst, gesteigerte Energie, Schüttelfrost, Hyperhidrose
Gelegentlich:	gesteigerter Appetit, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Fieber, Schmerzen, peripheres Kältegefühl, Hitzegefühl

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

Symptome

Es gibt nur wenig Erfahrung mit Naltrexon-überdosierungen. In einer klinischen Prüfung erhielten gesunde Probanden 800 mg Naltrexon täglich für die Dauer einer Woche. Dabei wurden keine Anzeichen einer toxischen Wirkung beobachtet.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem; Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen

ATC-Code: N07BB04

Naltrexon hemmt kompetitiv die Bindung von Morphin und anderen Opioiden an die Opioid-Rezeptoren und wirkt so als Antagonist.

Naltrexon verhindert bzw. hebt die agonistischen Opioidwirkungen, z. B. Euphorie, Myosis, Analgesie und Atemlähmung auf. Naltrexon wird als nahezu reiner Opioid-Antagonist angesehen. Zwar gibt es Hinweise auf eventuell agonistische Effekte, diese sind jedoch nicht klinisch signifikant.

Der Wirkmechanismus von Naltrexon bei Alkoholismus ist nicht vollständig abgeklärt, es wird allerdings vermutet, dass eine Interaktion mit dem endogenen Opioidsystem eine wesentliche Rolle spielt. Es wird die Hypothese vertreten, dass der Alkoholkonsum beim Menschen seine verstärkende Wirkung durch eine alkoholbedingte Stimulation des endogenen Opioidsystems ausübt.

Bei Naltrexon handelt es sich nicht um eine aversive Therapie, und es verursacht bei Aufnahme von Alkohol keine Disulfiram-artige negative Reaktion.

Der herausragende Effekt der Behandlung alkoholkranker Patienten mit Naltrexon scheint eine Senkung des Risikos zu sein, dass es nach Konsum einer begrenzten Menge Alkohols zu einem kompletten Rückfall mit unkontrolliertem Rauschtrinken kommt.

Dies gibt dem Patienten eine „zweite Chance“, dem ansonsten sich gegenseitig verstärkenden Mechanismus eines vollständigen Rückfalls mit komplettem Kontrollverlust zu entkommen. Zudem scheint Naltrexon eine Wirkung auf den primären Suchtdruck (Craving) zu haben, da es bei dem isolierten Konsum begrenzter Alkoholmengen nicht verstärkend ist.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Naltrexon rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Nach Absorption unterliegt Naltrexon einem erheblichen First-pass-Metabolismus, wobei als Hauptmetabolit 6- β -Naltrexol entsteht.

Die Halbwertszeit von Naltrexon im Plasma beträgt etwa 4 Stunden, der mittlere Blutspiegel 8,55 ng/ml. Die Plasma-Halbwertszeit von 6- β -Naltrexol beträgt etwa 13 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Naltrexon liegt bei etwa 21 %.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere. Innerhalb von 48 Stunden werden etwa 60 % einer peroral applizierten Dosis im Harn als 6- β -Naltrexol, Hydroxy-Methoxy-Naltrexol und Naltrexon, alle größtenteils in glukuronidierter Form, ausgeschieden.

Die Werte für den mittleren Blutspiegel sowie für die Halbwertszeit wurden bei gesunden Freiwilligen bestimmt. Bei Opiatabhängigen, die häufig eine eingeschränkte Leberfunktion mit der Folge verminderter Metabolisierungsaktivität aufweisen, ist mit einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit zu rechnen.

LEE et al. (J. Nucl. Med. 29 (1988): 1207-1211) konnten durch direkte Messung der μ -Rezeptor-Blockade im Gehirn durch Naltrexon bei gesunden Freiwilligen zeigen, dass die Plasmahalbwertszeit von Naltrexon die Wirkdauer an den Opiatrezeptoren nur ungenügend widerspiegelt. Die Ergebnisse der Studie von LEE et al. deuten darauf hin, dass die Gabe von 50 mg Naltrexon zu Blutspiegeln führt, die weitaus höher sind als zur totalen Blockade der Opiatrezeptoren notwendig wäre.

Die Halbwertszeit der Opiatrezeptoren-Blockade durch Naltrexon beträgt zwischen 72 und 108 Stunden. Bei einer oralen Dosis von 50 mg pro Tag jeden zweiten Tag appliziert sind nach 48 Stunden noch 70 - 80 % der Opiat-Rezeptoren blockiert.

Eine an 24 gesunden Probanden durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie lässt auf eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 11 % schließen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität an Nagern und Nicht-nagern ergaben sich keine besonderen Befunde. Es gibt jedoch Hinweise, dass Naltrexonhydrochlorid in höheren Dosen hepatotoxisch wirken kann. Reversible Anstiege von Leberenzymen wurden auch bei klinischer Anwendung in therapeutischen und höheren Dosen beobachtet.

Aus Langzeitstudien an Maus und Ratte konnte kein karzinogenes Potenzial von Naltrexonhydrochlorid abgeleitet werden.

Eine ausführliche In-Vitro- und In-Vivo-Prüfung ergab für Naltrexonhydrochlorid kein relevantes mutagenes Potenzial.

Die Gabe von Naltrexonhydrochlorid (100 mg/kg/Tag) erzeugte bei weiblichen Ratten eine signifikante Zunahme von Pseudoschwangerschaften und eine Abnahme

der Trächtigkeitsrate. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist nicht bekannt.

Naltrexon zeigte bei Ratten (≥ 30 mg/kg/Tag po) und Kaninchen (≥ 60 mg/kg/Tag po) embryonale Wirkungen.

Bei Ratten und Kaninchen, denen während der Zeit der Organentwicklung bis zu 200 mg/kg/Tag verabreicht wurden, konnte kein Hinweis auf ein teratogenes Potential gefunden werden. In Dosierungen, die etwa dem 140-fachen der humanen therapeutischen Dosis entsprechen, erwies sich Naltrexon als embryotoxisch (Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Macrogol 400
Polysorbat 80 (E 433)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Naltrexon-HCl neuraxpharm 50 mg Filmtabletten sind in weiß-opaken PVC/PE/Aclar-Alu-Blisterverpackungen mit 28 Filmtabletten sowie in Klinikpackungen (Bündelpackungen) mit 280 Filmtabletten verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

85614.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.11.2011

10. STAND DER INFORMATION

10/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig