



Nyxoid® 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nyxoid® 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Nasenspray-Behältnis gibt 1,8 mg Naloxon (als Hydrochlorid-Dihydrat) ab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis (Nasenspray).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nyxoid ist bestimmt für die sofortige Anwendung als Notfalltherapie bei bekannter oder vermuteter Opioid-Überdosierung, die sich als Atemdepression und/oder Depression des Zentralnervensystems (ZNS) manifestiert, sowohl im nicht-medizinischen als auch im medizinischen Umfeld.

Nyxoid wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren.

Nyxoid ersetzt nicht die Behandlung durch einen Notarzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg und wird in ein Nasenloch verabreicht (ein Nasenspray).

In manchen Fällen können weitere Dosen notwendig sein. Die angemessene Höchstdosis von Nyxoid ist situationsabhängig. Wenn der Patient nicht anspricht, sollte die zweite Dosis nach 2–3 Minuten angewendet werden. Wenn der Patient auf die erste Anwendung anspricht, dann jedoch wieder in eine Atemdepression verfällt, sollte die zweite Dosis umgehend verabreicht werden. Weitere Dosen (falls vorhanden) sollten abwechselnd in das linke und das rechte Nasenloch verabreicht werden und der Patient sollte während der Wartezeit bis zum Eintreffen des Notarztes überwacht werden. Der Notarzt kann entsprechend den örtlichen Richtlinien weitere Dosen verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nyxoid bei Kindern unter 14 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nasale Anwendung.

Nyxoid muss so bald wie möglich angewendet werden, um eine Schädigung des zentralen Nervensystems oder den Tod zu verhindern.

Nyxoid enthält nur eine Dosis. Daher darf vor der Anwendung kein Probestoß abgegeben werden und es darf nicht getestet werden.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung von Nyxoid finden sich in der Packungsbeilage. Eine Kurzanleitung ist auf der Rückseite jeder Blisterpackung aufgedruckt. Zudem steht eine Anleitung mittels eines Videos und einer Patienteninformationskarte zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unterweisung von Patienten/Anwendern in der ordnungsgemäßen Anwendung von Nyxoid

Nyxoid sollte erst ausgehändigt werden, nachdem die Eignung und Kompetenz einer Person festgestellt wurde, Naloxon unter den entsprechenden Umständen zu verabreichen. Patienten oder andere Personen, die Nyxoid eventuell verabreichen müssen, sind in seiner ordnungsgemäßen Anwendung zu unterweisen und darin, dass es wichtig ist, den Rettungsdienst zu rufen.

Nyxoid ersetzt nicht die Behandlung durch den Notarzt und kann statt einer intravenösen (i.v.) Injektion angewendet werden, wenn ein i.v.-Zugang nicht sofort verfügbar ist.

Nyxoid ist vorgesehen als Teil der Wiederbelebensmaßnahmen bei Verdacht auf eine Überdosierung mit möglicher oder vermuteter Beteiligung von Opioiden, wahrscheinlich in einem nicht-medizinischen Umfeld. Daher muss der verordnende Arzt geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass der Patient und/oder jede andere Person, die in die Lage kommen könnte, einem Patienten dieses Arzneimittel zu verabreichen, genau versteht, in welchen Situationen und auf welche Weise Nyxoid anzuwenden ist.

Der verordnende Arzt muss die Symptome zur Erkennung einer mutmaßlichen Depression des zentralen Nervensystems (ZNS)/Atemdepression, die Indikation und die Anweisungen zur Anwendung mit dem Patienten und/oder der Person besprechen, die in die Lage kommen könnte, einem Patienten, bei dem eine bekannte oder vermutete Opioid-Überdosierung auftritt, dieses Arzneimittel zu verabreichen. Dies muss in Übereinstimmung mit dem Schulungsmaterial zu Nyxoid erfolgen.

Überwachung der Reaktion des Patienten

Patienten, die zufriedenstellend auf Nyxoid ansprechen, müssen engmaschig überwacht werden. Die Wirkung einiger Opioiden kann länger andauern als die Wirkung von Naloxon, was dazu führen kann, dass eine Atemdepression erneut auftritt und weitere Dosen Naloxon erforderlich sind.

Opioid-Entzugssyndrom

Die Anwendung von Nyxoid kann zu einer schnellen Aufhebung der Opioid-Wirkung führen und ein akutes Entzugssyndrom auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die Opioiden zur Linderung chronischer Schmerzen erhalten, verspüren nach der Anwen-

dung von Nyxoid möglicherweise Schmerzen und Opioid-Entzugerscheinungen.

Wirksamkeit von Naloxon

Die Aufhebung einer durch Buprenorphin verursachten Atemdepression ist möglicherweise unvollständig. Wenn ein unvollständiges Ansprechen erfolgt, sollte die Atmung mechanisch unterstützt werden.

Die intranasale Resorption und Wirksamkeit von Naloxon kann bei Patienten mit verletzter Nasenschleimhaut und Septumdefekten verändert sein.

Kinder und Jugendliche

Opioid-Entzug kann bei Neugeborenen lebensbedrohlich sein, wenn er nicht erkannt und entsprechend behandelt wird. Es können folgende Anzeichen und Symptome auftreten: Krämpfe, übermäßiges Weinen und hyperaktive Reflexe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Naloxon führt aufgrund der Wechselwirkung mit Opioiden und Opioid-Agonisten zu einem pharmakologischen Ansprechen. Wenn es bei opioidabhängigen Personen angewendet wird, kann Naloxon bei manchen Personen akute Entzugssymptome auslösen. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Lungenödem und Herzstillstand wurden berichtet, vorwiegend, wenn Naloxon postoperativ angewendet wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Nyxoid kann die analgetischen Wirkungen von Opioiden, die primär zur Schmerzlinderung angewendet werden, aufgrund seiner antagonistischen Eigenschaften verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Naloxon bei Patienten angewendet wird, die Buprenorphin als Analgetikum erhalten haben, kann eine vollständige Analgesie möglicherweise wiederhergestellt werden. Man geht davon aus, dass diese Wirkung ein Ergebnis der bogenförmigen Dosis-Wirkungs-Kurve von Buprenorphin mit abnehmender Analgesie im Fall von hohen Dosen ist. Die Aufhebung einer durch Buprenorphin ausgelösten Atemdepression ist jedoch begrenzt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Naloxon bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nur bei maternal toxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Nyxoid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Naloxon.

Bei schwangeren Frauen, die mit Nyxoid behandelt wurden, sollte der Fötus auf Anzeichen für Stress beobachtet werden.

Bei opioidabhängigen schwangeren Frauen kann die Anwendung von Naloxon zu Entzugerscheinungen beim Neugeborenen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nyxoid® 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Naloxon in die Muttermilch übergeht. Es wurde nicht erforscht, ob sich Naloxon auf gestillte Neugeborene/Kinder auswirkt. Allerdings ist Naloxon fast nicht oral bioverfügbar und somit ist das Auswirkungspotenzial auf gestillte Neugeborene/Kinder vernachlässigbar. Bei der Verabreichung von Naloxon an eine stillende Mutter ist Vorsicht geboten, aber es besteht keine Notwendigkeit, das Stillen abzubrechen. Gestillte Kinder von Müttern, die mit Nyxoid behandelt wurden, sollten überwacht werden, um sie auf eine Sedierung oder Reizbarkeit zu prüfen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Naloxon auf die Fertilität vor, aber Daten aus tierexperimentellen Studien mit Ratten (siehe Abschnitt 5.3) zeigten keine Auswirkungen.

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

Patienten, die Naloxon zur Umkehr der Opioid-Wirkung erhalten haben, dürfen mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder andere körperlich oder mental anstrengende Aktivitäten ausführen, da die Wirkung der Opiode zurückkehren kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) unter Naloxon ist Übelkeit (sehr häufig). Bei Anwendung von Naloxon ist ein typisches Opioidzugssyndrom zu erwarten, das durch den abrupten Opioidentzug bei körperlich abhängigen Personen auftreten kann.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Nyxoid und/oder anderen Naloxon-haltigen Arzneimitteln während klinischer Studien und nach der Marktzulassung berichtet. Sie sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeitskategorien sind den Nebenwirkungen zugewiesen, die zumindest möglicherweise in einem kausalen Zusammenhang mit Naloxon stehen könnten, und sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Schwindel, Kopfschmerz
Gelegentlich Tremor

Herzkrankungen

Häufig Tachykardie
Gelegentlich Arrhythmie, Bradykardie
Sehr selten Herzflimmern, Herzstillstand

Gefäßkrankungen

Häufig Hypotonie, Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich Hyperventilation
Sehr selten Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Übelkeit
Häufig Erbrechen
Gelegentlich Durchfall, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich Hyperhidrose
Sehr selten Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich Arzneimittelzugssyndrom (bei Patienten, die von Opioiden abhängig sind)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelzugssyndrom

Zu den Anzeichen und Symptomen eines Arzneimittelzugssyndroms gehören Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Hyperästhesie, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Trakt, Muskelkrämpfe, Dysphorie, Schlafstörungen, Angstzustände, Hyperhidrose, Piloerektion, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Gähnen, Pyrexie. Verhaltensänderungen, einschließlich gewalttätiges Verhalten, Nervosität und Erregungszustände, können ebenfalls beobachtet werden.

Gefäßkrankungen

In Berichten über intravenöse/intramuskuläre Anwendung von Naloxon: Hypotonie, Hypertonie, Herzrhythmusstörung (einschließlich ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) und Lungenödem traten bei postoperativer Anwendung von Naloxon auf. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen traten postoperativ häufiger bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung auf oder bei Patienten, die andere Arzneimittel mit ähnlichen unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen erhielten.

Kinder und Jugendliche

Nyxoid ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren. Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Jugendlichen die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

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

Angesichts der Indikation und des breiten therapeutischen Bereichs ist keine Überdosierung zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote
ATC-Code: V03AB15

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Naloxon, ein halbsynthetisches Morphinderivat (N-Allyl-nor-oxymorphon), ist ein spezifischer Opioid-Antagonist, der kompetitiv an Opioid-Rezeptoren bindet. Er zeigt eine sehr hohe Affinität für Opioid-Rezeptoren und verdrängt dadurch sowohl Opioid-Agonisten als auch partielle Antagonisten. Naloxon hat keine der „agonistischen“ oder morphinähnlichen Eigenschaften anderer Opioid-Antagonisten. Wenn keine Opiode oder agonistische Wirkungen anderer Opioid-Antagonisten vorhanden sind, hat es praktisch keine pharmakologische Wirkung. Für Naloxon konnte kein Gewöhnungseffekt oder die Entwicklung einer körperlichen oder mentalen Abhängigkeit gezeigt werden.

Da die Wirkungsdauer einiger Opioid-Agonisten länger sein kann als die von Naloxon, könnten die Wirkungen des Opioid-Agonisten erneut auftreten, wenn die Wirkung von Naloxon nachlässt.

Deswegen können weitere Dosen Naloxon erforderlich sein – allerdings ist die Notwendigkeit wiederholter Naloxon-Dosen von Menge, Art und Art der Anwendung des behandelten Opioid-Agonisten abhängig.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Naloxon wird bei intranasaler Anwendung sehr schnell resorbiert, was durch den sehr frühen Nachweis (bereits 1 Minute nach Anwendung) des Wirkstoffs im systemischen Kreislauf gesichert ist.

Eine Studie zur Untersuchung von intranasalem Naloxon in Dosierungen von 1, 2 und 4 mg (MR903-1501) zeigte, dass die mediane (Bereich) t_{max} bei intranasaler Anwendung von 1 mg Naloxon bei 15 (10,60) Minuten, von 2 mg bei 30 (8,60) Minuten und von 4 mg bei 15 (10,60) Minuten liegt. Man kann davon ausgehen, dass der Wirkungseintritt nach intranasaler Anwendung bei jedem Patienten bereits vor Erreichen der t_{max} erfolgt.

Die Werte für die Halbwertszeit bei intranasaler Anwendung waren länger als bei intramuskulärer Anwendung (intranasal 2 mg: 1,27 Stunden, i.m. 0,4 mg: 1,09 Stunden). Daraus lässt sich schließen, dass intranasal angewendetes Naloxon eine längere Wirkdauer hat als intramuskulär angewendetes Naloxon. Wenn die Wirkdauer des Opioid-Agonisten länger ist als die von intranasalem Naloxon, können die Wirkungen des Opioid-Agonisten erneut auftreten und eine



Nyxoid® 1,8 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

zweite intranasale Anwendung von Naloxon erforderlich machen.

Eine Studie zeigte eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 47 % und eine mittlere Halbwertszeit von 1,4 Stunden nach intranasalen Dosen von 2 mg.

Biotransformation

Naloxon wird schnell in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Es unterliegt einer umfassenden Verstoffwechslung in der Leber, vor allem durch Glucuronid-Konjugation. Die wichtigsten Metaboliten sind Naloxon-3-glucuronid, 6-beta-naloxol und sein Glucuronid.

Elimination

Über die Ausscheidung von Naloxon nach intranasaler Anwendung liegen keine Daten vor, aber die Disposition von markiertem Naloxon nach intravenöser Anwendung wurde an gesunden Freiwilligen und opioidabhängigen Patienten untersucht. Nach einer intravenösen Dosis von 125 µg wurden bei gesunden Freiwilligen innerhalb von 6 Stunden 38 % der Dosis im Urin wiedergefunden, während es bei opioidabhängigen Patienten im gleichen Zeitraum nur 25 % der Dosis waren. Nach 72 Stunden wurden bei gesunden Freiwilligen 65 % der Dosis im Urin wiedergefunden, während es bei opioidabhängigen Patienten 68 % der Dosis waren.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität und Karzinogenität

Naloxon erwies sich im Ames-Test als nicht mutagen, war aber positiv im Maus-Lymphom-Test und klastogen *in vitro*, wobei Naloxon *in vivo* nicht klastogen ist. In einem 2-jährigen Tierversuch an Ratten und in einem 26-wöchigen Experiment an Tg-rasH2-Mäusen erwies sich Naloxon nach oraler Verabreichung als nicht karzinogen. Insgesamt deutet die Evidenz darauf hin, dass Naloxon, wenn überhaupt, nur ein minimales genotoxisches und karzinogenes Risiko für Menschen darstellt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Naloxon hatte keine Auswirkung auf die Fertilität und Reproduktion von Ratten oder auf die frühembryonale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen. In peri-postnatalen Studien an Ratten erhöhte Naloxon in hohen Dosen, die auch signifikante Toxizität bei der Mutter auslösten (z. B. Verlust von Körpergewicht, Krämpfe), die Sterblichkeit der Nachkommen direkt nach der Geburt. Naloxon hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung oder das Verhalten der überlebenden Nachkommen. Naloxon ist daher bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Natriumchlorid
- Salzsäure
- Natriumhydroxid
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Primärbehälter besteht aus einer Glas-Ampulle (Typ I Glas) mit silikonisiertem Chlorbutyl-Stopfen, die 0,1 ml Lösung enthält. Die Sekundärverpackung (Aktuator) besteht aus Polypropylen und Edelstahl.

Jede Packung enthält zwei Einzeldosis-Nasensprays.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
Millbank House
Arkle Road
Sandyford Industrial Estate
Dublin 18
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1238/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt