

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ventizolve 1,26 mg neseppray, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver neseppraybeholder avgir 1,26 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

En dose avgir 20 mikrogram benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning (neseppray).

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ventizolve er beregnet til akuttbehandling ved kjent eller mistenkt opioidoverdose, manifestert ved respirasjonsdepresjon og/eller CNS-depresjon, både i og utenfor helseinstitusjoner/medisinske miljøer.

Ventizolve er indisert hos voksne.

Ventizolve er ikke en erstatning for medisinsk nødhjelp.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen er 1,26 mg som administreres i ett nesebor (én neseppray).

Dersom respirasjonen er stabilisert skal pasienten monitoreres og legges i stabilt sideleie inntil helsepersonell er tilstede.

Ventizolve gis til opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det kan forventes at pasienten har risiko for alvorlig opioidabstinens. I noen tilfeller kan det være nødvendig med ytterligere doser. Den passende maksimale dosen av Ventizolve er situasjonsbetinget. Hvis pasienten ikke reagerer, skal den andre dosen administreres etter 2-3 minutter. Hvis pasienten reagerer på den første administreringen, men deretter får respirasjonsdepresjon igjen, skal den andre dosen administreres umiddelbart. Ytterligere doser (hvis tilgjengelig) skal administreres vekselvis i neseborene, og pasienten skal overvåkes mens man venter på medisinsk nødhjelp.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ventizolve hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Administrasjonsmåte

Til nasal bruk.

Ventizolve skal administreres så raskt som mulig for å unngå skade på sentralnervesystemet (CNS) eller dødsfall.

Detaljerte anvisninger om hvordan du bruker Ventizolve finnes i pakningsvedlegget.

Nesesprayen inneholder kun én dose. Ikke prime eller test før administrering. Nesesprayen skal ikke brukes om igjen etter administrering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Instruksjon for pasienter/brukere om riktig bruk av Ventizolve

Ventizolve er beregnet til å gis som en del av en gjenopplivningsintervensjon ved mistenkt overdose, trolig i en ikke-medisinsk situasjon hvor opioid-legemidler kan være involvert eller mistenkt. Helsepersonellet skal derfor ta nødvendige forhåndsregler for å sikre at pasienten og/eller enhver person som kan komme til å administrere Ventizolve, forstår indikasjonene for og bruken av Ventizolve fullstendig.

Helsepersonellet skal beskrive symptomene på en overdose med opioider, som CNS- eller respirasjonsdepresjon, indikasjon og instruksjoner for bruk, for pasienten og/eller personer som kan være i posisjon til å administrere legemidlet til en pasient med kjent eller mistenkt opioidoverdosering. Dette skal utføres i henhold til opplæringsveiledningen for Ventizolve.

Ventizolve inneholder én enkelt dose nalokson. Pasienter og omsorgspersoner bør derfor motta grundig veiledning i hvordan nesesprayen brukes, at den ikke skal primes eller testes før bruk og at den ikke kan brukes om igjen etter at en dose er administrert (se pkt. 4.2).

Overvåking av pasienten for respons

Administrer ytterligere doser etter behov, dersom pasienten ikke responderer tilstrekkelig eller responderer, men faller tilbake til respirasjonsdepresjon igjen. Se pkt. 4.2.

Viktigheten av å søke legehjelp

Pasienter bør holdes under observasjon fram til kvalifisert helsepersonell er på stedet. Virketiden til de fleste opioider kan være lenger enn virketiden til Ventizolve, noe som kan resultere i tilbakefall av respirasjonsdepresjon og/eller CNS-depresjon etter en innledende bedring av symptomene. Det er derfor nødvendig å søke medisinsk nødhjelp umiddelbart og fortsette å overvåke pasienten.

Effektiviteten av nalokson

Nalokson har ingen effekt på CNS- eller respirasjonsdepresjon forårsaket av ikke-opioide stoffer. Reversering av respirasjonsdepresjon forårsaket av partielle agonister eller partielle agonister/antagonister som buprenorfin og pentazocin, kan være utilstrekkelig og kreve høyere eller

gjentatte doser av nalokson. Intranasal absorpsjon og effekt av nalokson kan være endret hos pasienter med skadet neselimhinne og septumdefekter. Ved ufullstendig respons bør det gis mekanisk respirasjonsstøtte.

Opioidabstinenssyndrom

Plutselig opphevelse av den opioide effekten hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider kan utløse et akutt opioidabstinenssyndrom. Alvorlighetsgrad og varigheten av abstinensen er avhengig av naloksondosen og grad og type opioidavhengighet. Se pkt. 4.8. Pasienter som får opioider for å lindre kronisk smerte kan oppleve smerter og opioidabstinenssymptomer når Ventizolve administreres.

Ventizolve inneholder konserveringsmiddelet benzalkoniumklorid. Benzalkoniumklorid kan forårsake irritasjon og hevelser på innsiden av nesen, spesielt ved langvarig bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av nalokson skyldes interaksjonen mellom opioider og opioidagonister. Det er ingen interaksjon med barbiturater eller sedativa når nalokson gis i standard doser. Når det gis til opioidavhengige personer, kan det hos enkelte forårsake akutte abstinenssymptomer. Hypertensjon, hjertearytmier, lungeødem og hjertestans er beskrevet, mer typisk når nalokson er brukt postoperativt (se pkt. 4.4 og 4.8).

På grunn av dets antagonistegenskaper kan administrering av nalokson redusere den analgetiske effekten av opioider som primært brukes som smertestillende (se pkt. 4.4).

Ved administrering av nalokson til pasienter som har mottatt buprenorfin som smertestillende, kan fullstendig analgesi av buprenorfin gjenopprettes. Det antas at denne effekten er et resultat av den buformede dose-responskurven til buprenorfin med redusert analgesi ved høye doser. Reversering av respirasjonsdepresjon forårsaket av buprenorfin er imidlertid begrenset.

Data vedrørende interaksjon med alkohol er uklare. Avhengig av årsaken til forgiftningen kan effekten av nalokson være forsinket hos pasienter med blandingsforgiftning med opioider og sedativa eller alkohol.

Det er rapportert om alvorlig hypertensjon i forbindelse med administrering av nalokson i tilfeller av koma forårsaket av klonidinoverdose.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nalokson hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet kun ved maternalt toksiske doser. Potensiell risiko for mennesker er ikke kjent. Ventizolve skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med nalokson.

Hos gravide kvinner som har blitt behandlet med Ventizolve, skal fosteret overvåkes for tegn på besvære.

Amming

Det er ukjent om nalokson skilles ut i morsmelk hos mennesker, og det er ikke fastslått om spedbarn som ammes blir påvirket av nalokson. Da nalokson praktisk talt ikke er oralt biotilgjengelig, er imidlertid potensialet for å påvirke et diende spedbarn ubetydelig. Det bør utvises forsiktighet når

nalokson administreres til en ammende mor, men det er ikke nødvendig å avbryte ammingen. Diende babyer fra mødre som har blitt behandlet med Ventizolve skal overvåkes for sedasjon eller irritabilitet.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på naloksons effekt på fertilitet, men data fra rottestudier indikerer ingen effekt (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som har fått nalokson for å reversere virkningen av opioider skal advares mot å kjøre bil, bruke maskiner eller delta i andre aktiviteter som krever fysisk eller mental anstrengelse i minst 24 timer, siden opioideffekten kan komme tilbake.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen ved administrering av nalokson er kvalme (frekvens svært vanlig). Plutselig opphevelse av den opioide effekten hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider kan utløse et akutt opioidadstinenssyndrom.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert med Ventizolve og/eller andre naloksonholdige legemidler i kliniske studier og etter markedsføring. Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

Frekvenskategoriene er tilordnet bivirkninger som anses å ha en mulig årsakstilknypning til nalokson, og er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Svært sjeldne:	Overfølsomhet, anafylaktisk sjokk
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige: Mindre vanlige:	Svimmelhet, hodepine Tremor
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige: Mindre vanlige:	Takykardi Arytmi, bradykardi

Svært sjeldne:	Hjerteflimmer, hjertestans
<i>Karsykdommer</i>	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige:	Hyperventilering
Svært sjeldne:	Lungeødem
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Kvalme
Vanlige:	Oppkast
Mindre vanlige:	Diaré, munntørhet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Hyperhidrose
Svært sjeldne:	Erythema multiforme
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Mindre vanlige:	Legemiddelabstinenssyndrom (hos pasienter som er avhengige av opioider)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelabstinenssyndrom

Tegn og symptomer på legemiddelabstinenssyndrom inkluderer rastløshet, irritabilitet, hyperestesi, kvalme, oppkast, gastrointestinale smerter, muskelkramper, dysfori, søvnløshet, angst, hyperhidrose, piloereksjon, takykardi, økt blodtrykk, gjesping, pyreksi. Atferdsendringer inkludert voldelig atferd, nervøsitet og opprømtet kan også observeres.

Karsykdommer

I rapporter om intravenøst/intramuskulært nalokson: hypotensjon, hypertensjon, hjertearytmi (inkludert ventrikkeltakykardi og fibrillering) og pulmonalt ødem har forekommet ved postoperativ bruk av nalokson. Kardiovaskulære bivirkninger har forekommet hyppigere hos postoperative pasienter med en eksisterende kardiovaskulær sykdom eller ved bruk av andre legemidler med tilsvarende kardiovaskulære bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering forventes ikke basert på indikasjonen og den brede terapeutiske marginen. Enkeltdoser på 10 mg nalokson administrert intravenøst har blitt tolerert uten bivirkninger eller forandringer i laboratorieverdier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03AB15

Virkningsmekanisme

Nalokson er et semisyntetisk morfinderivat (N-allyl-noroksymorfon) og en spesifikk opioidantagonist som virker kompetitivt ved opioidreseptorene. Virkningen skyldes antagonisme av μ , κ og δ opioidreseptorene. Antagonisme av μ -reseptoren gjenoppretter respirasjon.

Farmakodynamiske egenskaper

Nalokson opphever virkningen av opioider, herunder respirasjonsdepresjon, sedasjon og hypotensjon. Det har en veldig høy affinitet til opioidreseptorer og fortrenger dermed både opioidagonister og partielle antagonister, som f.eks. pentazocin og nalorfin. Nalokson motvirker ikke CNS-depresjon fremkalt av hypnotika eller andre ikke-opioider, og har ikke agonist- eller morfinlignende egenskaper som andre opioidantagonister.

Ved opioidavhengighet vil administrering av nalokson forsterke symptomene på fysisk avhengighet. De farmakologiske effektene av nalokson vil normalt vise seg innen 2 minutter etter administrering. Varigheten av den antagonistiske virkningen er doseavhengig, men er vanligvis 1-4 timer. Behov for gjentatt dosering er avhengig av mengde, type og administrasjonsvei til det opioid som skal antagoniseres.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I et farmakokinetisk studie med 22 friske forsøkspersoner ble den relative biotilgjengeligheten av én nes spray i ett nesebor (1,4 mg total dose naloksonhydroklorid, ekvivalent til 1,26 mg nalokson, gitt som 0,1 ml av 14 mg/ml naloksonhydroklorid) og to nes sprayer gitt i samme nesebor (2,8 mg total dose naloksonhydroklorid, ekvivalent til to ganger 1,26 mg nalokson, gitt som 2 x 0,1 ml av 14 mg/ml naloksonhydroklorid) sammenlignet med en enkelt dose 0,8 mg naloksonhydroklorid gitt intramuskulært og 0,4 mg naloksonhydroklorid gitt intravenøst. Absolutt biotilgjengelighet av nes sprayen var gjennomsnittlig $0,49 \pm 0,24$. Resultatene presenteres i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1. Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for nalokson etter administrering av Ventizolve og intramuskulær og intravenøs naloksonhydroklorid til friske forsøkspersoner

Parameter	1,4 mg/dose intranasal – én dose	1,4 mg/dose intranasal – to doser	0,8 mg intramuskulær injeksjon	0,4 mg intravenøs injeksjon
t_{max} (min)	20,16	20,7	13,62	3,48*
C_{max} (ng/ml)	2,356	4,181	3,734	7,437*
AUC_{0-last} (h*ng/ml)	2,622	5,232	3,091	1,839
AUC_{0-inf} (h*ng/ml)	2,842	5,469	3,431	2,087
t_{1/2} (t)	1,216	1,162	1,414	1,239
Dose normalisert relativ biotilgjengelighet (%) intranasal vs. i.m.	0,52			

* Tidspunkt og konsentrasjon ved første prøvetagning = 2 minutter

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av nalokson 2 og 5 minutter etter 1,4 mg intranasal Ventizolve var henholdsvis 0,5475 ng/ml (23 % av C_{max}) og 0,9519 ng/ml (40 % av C_{max}). Virkningen etter intranasal administrering kan med rimelighet forventes å inntre hos alle personer før t_{max} er nådd. De korresponderende gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonene av nalokson 2 og 5 minutter etter 0,8 mg i.m. nalokson var henholdsvis 1,4979 ng/ml (40 % av C_{max}) og 3,1551 ng/ml (85 % av C_{max}).

Distribusjon

Nalokson er en svært lipofil forbindelse og fordeles hurtig og fullstendig i kroppens væsker og vev, inklusive hjernen, etter parenteral administrering. Nalokson går lett gjennom placentabarrieren. Det er ikke kjent om nalokson utskilles i morsmelk.

Plasmaproteinbinding oppstår, men er relativt svak (32-45 %). Plasmaalbumin utgjør størstedelen av bindingen, men nalokson bindes også i vesentlig grad til andre plasmakomponenter.

Biotransformasjon

Nalokson metaboliseres i leveren, hovedsakelig ved glukuronidkonjugering med nalokson-3-glukuronid som hovedmetabolitt.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden hos voksne er ca. 1 til 1,5 timer etter parenteral administrering. I en farmakokinetisk studie var det ingen signifikant forskjell i eliminasjon etter administrering av Ventizolve, og 0,8 mg og 0,4 mg nalokson administrert henholdsvis intramuskulært og intravenøst.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Nalokson viste svakt positivt resultat i Ames mutagenisitetstest og *in vitro*-test av kromosomavvik i humane lymfocytter, men var negativ i *in vitro*-mutagenisitetstesten HGPRT på V79-celler fra kinesisk hamster og *in vivo*-analyse av kromosomavvik i benmarg fra rotter.

Samlet sett indikerer dette at nalokson utgjør en minimal, hvis noen, risiko for human gentoksisitet og karsinogenitet.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Nalokson hadde ingen effekt på fertilitet og reproduksjon hos rotter eller på tidlig embryoutvikling hos rotter og mus. Nalokson er ikke teratogent hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Povidon
Glyserol (E422)
Dinatriumedetat
Benzalkoniumklorid
Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.
Oppbevar endosebeholdere i plastetuiet for å beskytte mot lys.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Den indre emballasjen består av et hetteglass av type I-glass med klorbutylpropp i en sprayenhet bestående av en ytre del og en utløser av polypropylen og en kanyle av rustfritt stål.

Pakningsstørrelser:

Eske med 1 plastetui som inneholder to endosebeholdere med 0,1 ml nesespray.
Eske med 10 plastetui som hver inneholder to endosebeholdere med 0,1 ml nesespray.
Eske med 6 blisterpakninger som hver inneholder en endosebeholder med 0,1 ml nesespray.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

dne pharma as
Karihaugveien 22
1086 OSLO
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11668

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juni 2018
Dato for siste fornyelse: 14.06.2023

10. OPPDATERINGSDATO

29.04.2024