

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ventizolve 1,26 mg nenäsumute, liuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä nenäsumutesäiliöstä vapautuu 1,26 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annos sisältää 20 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos (nenäsumute)

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ventizolve on tarkoitettu tiedossa olevan tai epäillyn opioidiyliannostuksen akuuttiin hoitoon, joka ilmenee hengitys- ja/tai keskushermoston lamana, sekä terveydenhuollossa että sen ulkopuolella.

Ventizolve on tarkoitettu aikuisille.

Ventizolve ei korvaa ensihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on 1,26 mg, joka annetaan yhteen sieraimen (yksi nenäsumute).

Kun hengitys on stabiilitunut, potilasta on seurattava ja hänet on asetettava kylkiasentoon, kunnes terveydenhuollon ammattilaiset saapuvat paikalle.

Ventizolve-valmistetta annetaan opioideista riippuvaisille henkilöille, etenkin jos heillä on oletettavasti vaikean opioidivieroitusoireyhtymän riski. Joissakin tapauksissa lisäannokset voivat olla tarpeen. Ventizolve-valmisteen sopiva enimmäisannos on tilannekohtainen. Jos potilas ei reagoi antoon, toinen annos voidaan antaa 2–3 minuutin kuluttua. Jos potilas reagoi ensimmäiseen annokseen, mutta hengityslama uusiutuu, toinen annos annetaan välittömästi. Mahdolliset lisäannokset (jos saatavilla) annetaan vuorotellen kumpaankin sieraimen ja potilaan tilaa seurataan odotettaessa ensihoidon saapumista.

Pediatriset potilaat

Ventizolve-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Nenään.

Ventizolve on annettava mahdollisimman pian keskushermostovaurioiden tai kuoleman välttämiseksi.

Tarkat ohjeet Ventizolve-valmisteen käyttöön on annettu pakkausselosteessa, ja pakkauksessa on mukana pikaopas. Lisäksi opastusta on tarjolla videon muodossa ja potilaskortissa.

Laite sisältää vain yhden annoksen. Älä esivalmistele tai testaa nenäsumutetta ennen käyttöä. Älä käytä laitetta uudestaan lääkkeen annon jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ventizolve-valmisteen asianmukaisen käytön ohjeistus

Ventizolve on tarkoitettu annettavaksi osana elvytyshoitotoimenpidettä epäiltäessä opioidilääkkeiden/-huumeiden yliannostusta, todennäköisesti terveydenhuollon ulkopuolella. Tämän vuoksi lääkkeen määrääjän on varmistettava asianmukaisilla toimenpiteillä, että potilas ja/tai muu henkilö, joka saattaa joutua antamaan Ventizolve-valmisteen, ymmärtää perusteellisesti Ventizolve-valmisteen käyttöaiheet ja käytön.

Lääkkeen määrääjän pitää kuvata oireet, jotka mahdollistavat todennäköisen keskushermosto-/hengityslaman diagnoosin, sekä käydä käyttöaihe ja käyttöohjeet läpi potilaan ja/tai sellaisen henkilön kanssa, joka saattaa joutua antamaan tätä valmistetta potilaalle opioidiyliannostuksen tapahtuessa tai sitä epäiltäessä. Tämä pitää tehdä Ventizolve-valmistetta koskevan koulutussuunnitelman mukaisesti.

Ventizolve sisältää yhden kerta-annoksen naloksonia. Potilaille ja heistä huolehtiville henkilöille on neuvottava, miten laitetta käytetään oikein, sekä kerrottava, ettei laitetta saa esivalmistella eikä testata ennen antoa ja ettei sitä voi käyttää uudestaan, kun annos on annettu (ks. kohta 4.2).

Potilaan hoitovasteen seuranta

Jos riittävää hoitovastetta ei saada tai jos potilas reagoi hoitoon, mutta hengityslama uusiutuu, potilaalle annetaan lisäannoksia tarpeen mukaan. Ks. kohta 4.2.

Lääkärinhoitoon hakeutumisen tärkeys

Potilasta on seurattava terveydenhuollon ammattilaisten saapumiseen saakka. Useimpien opioidien vaikutus voi kestää Ventizolve-valmisteen vaikutusta pidempään, jolloin hengityslama ja/tai keskushermostolama voi uusiutua, vaikka oireet ovat aluksi helpottaneet. Ensihoito on hälytettävä paikalle välittömästi ja potilasta on seurattava jatkuvasti.

Naloksonin tehokkuus

Naloksoni ei tehoa muiden kuin opioidien aiheuttamaan keskushermosto- tai hengityslamaan. Osittaisten agonistien tai agonisti-antagonistien, kuten buprenorfiinin ja pentatsosiinin, aiheuttaman hengityslaman kumoutuminen voi olla epätäydellinen ja vaatia naloksonihydrokloridin antoa suurina tai toistettuina

annoksina. Potilailla, joiden nenän limakalvot ovat vahingoittuneet tai joilla on vikaa nenän väliseinämässä, naloksonin imeytyminen nenän kautta ja teho voivat olla muuttuneet. Epätäydellisen vasteen yhteydessä on hengitystä avustettava mekaanisesti.

Opioidivieroitusoireyhtymä

Opioidien vaikutuksen äkillinen kumoutuminen voi opioideista riippuvaisilla potilailla aiheuttaa akuutin vieroitusoireyhtymän. Sen vaikeusaste ja kesto ovat riippuvaisia naloksoniannoksesta sekä opioidiriippuvuuden asteesta ja tyypistä. Ks. kohta 4.8. Kun Ventizolve-valmistetta annetaan potilaille, jotka saavat opioideja kroonisen kivun lievitykseen, voi ilmetä kipua ja opioidien vieroitusoireita.

Ventizolve sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia. Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa ärsytystä tai nenän vuotamista erityisesti pitkäaikaisessa käytössä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Naloksoni aiheuttaa farmakologisen vaikutuksen, joka johtuu vuorovaikutuksesta opioidien ja opioidiagonistien kanssa. Naloksonihydrokloridilla ei tavanomaisina annoksina käytettäessä ole yhteisvaikutuksia barbituraattien tai rauhoittavien aineiden kanssa. Kun naloksonia annetaan opioidiriippuvaisille potilaille, se voi aiheuttaa akuutin vieroitusoireyhtymän joissakin yksilöissä. Hypertensiota, sydämen rytmihäiriöitä, keuhkoedeema ja sydämenpysähdys on kuvattu, tyypillisemmin, kun naloksonia on käytetty leikkauksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Naloksonin anto voi vähentää pääosin kivunlievityksessä käytettyjen opioidien kipua lievittävää vaikutusta, mikä johtuu naloksonin antagonistisista ominaisuuksista (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka ovat saaneet kivun lievitykseen buprenorfiinia, naloksonin anto voi palauttaa buprenorfiinin täydellisen kipua lievittävän vaikutuksen. Tämän oletetaan johtuvan buprenorfiinin kaarenmuotoisesta annosvasteesta, jossa kipua lievittävä vaikutus vähenee suurilla annoksilla. Buprenorfiinin aiheuttaman hengityslaman korjaantuminen on kuitenkin rajallista.

Yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa ei ole yksiselitteisiä tietoja. Päihtymystilan syystä riippuen naloksonin vaikutus voi olla viivästynyt potilailla, joiden päihtymystila johtuu sekä opioideista että rauhoittavista lääkkeistä tai alkoholista.

Vakavaa verenpaineen nousua on raportoitu, kun naloksonia on käytetty klonidiinin yliannostuksen aiheuttaman kooman yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoa naloksonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta vain emolle toksisilla annoksilla. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Ventizolve-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi hoitoa naloksonilla.

Kun Ventizolve-hoitoa on annettu raskaana olevalle naisille, sikiötä pitää seurata vaaratilanteen merkkien varalta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö naloksoni ihmisen rintamaitoon, eikä ole selvitetty, vaikuttaako se rintaruokittuihin vastasyntyneisiin. Koska naloksonin biologinen hyötyosuus suun kautta otettaessa on mitätön, sen mahdollinen vaikutus rintaruokittuun vastasyntyneeseen on merkityksetön. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa naloksonia imettävälle äidille, mutta imetyksen keskeyttäminen ei ole tarpeen.

Ventizolve-valmisteella hoidettujen imettävien äitien lapsia tulee seurata uneliaisuuden tai ärtyvyyden varalta.

Hedelmällisyys

Kliinistä tietoa naloksonin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavissa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita, jotka ovat saaneet naloksonia opioidien vaikutusten kumoamiseksi, on varoitettava kuljettamasta moottoriajoneuvoa, käyttämästä koneita ja osallistumasta muuhun fyysistä tai henkistä ponnistelua vaativaan toimintaan vähintään 24 tuntiin, sillä opioidien vaikutukset saattavat palautua.

Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin naloksonin käyttöön liittyvä haittavaikutus on pahoinvointi (esiintymistiheys hyvin yleinen). Opioidien vaikutuksen äkillinen kumoutuminen voi opioideista riippuvaisilla potilailla aiheuttaa akuutin vieroitusoireyhtymän.

Taulukkomuotoinen haittavaikutusluettelo

Kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella Ventizolve-valmisteeseen ja/tai muihin naloksonia sisältäviin lääkevalmisteisiin on ilmoitettu liittyvän seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on luokiteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheysluokitus on määritetty niille haittavaikutuksille, joilla katsotaan olevan ainakin mahdollinen syy-yhteys naloksoniin. Yleisyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen: ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen: ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen:	Yliherkkyys, anafylaktinen sokki
Hermosto	
Yleinen:	Huimaus, päänsärky
Melko harvinainen:	Vapina
Sydän	
Yleinen:	Takykardia
Melko harvinainen:	Rytmihäiriö, bradykardia
Hyvin harvinainen:	Kammiovärinä, sydänpysähdys
Verisuonisto:	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Hyperventilaatio
Hyvin harvinainen:	Keuhkopöhö

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi
Yleinen:	Oksentelu
Melko harvinainen:	Ripuli, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen:	Liikahikoilu
Hyvin harvinainen:	Erythema multiforme
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Vieroitusoireyhtymä (opioideista riippuvaisilla potilailla)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vieroitusoireyhtymä

Vieroitusoireyhtymän oireita ja löydöksiä ovat levottomuus, ärtyneisyys, tuntoaistin yliherkkyys, pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kipu, lihaskouristukset, dysforia, unettomuus, ahdistuneisuus, liikahikoilu, piloerektio, takykardia, kohonnut verenpaine, haukottelu, kuume. Myös käyttäytymisen muutoksia, kuten väkivaltaista käyttäytymistä, hermostuneisuutta ja kiihtyneisyyttä voi ilmetä.

Verisuonisto:

Laskimoon/lihakseen annettaessa: Naloksonin postoperatiivisessa käytössä on ilmennyt hypotensiota, hypertensiota, sydämen rytmihäiriöitä (mukaan lukien kammiotakykardiaa ja kammiovärinää) sekä keuhkopöhöä. Kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia on esiintynyt useimmin postoperatiivisilla potilailla, joilla on aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, tai potilailla, jotka saavat muita samanlaisia kardiovaskulaarisia vaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Käyttöaiheen ja laajan terapeuttisen leveyden perusteella yliannostus ei ole todennäköinen. Laskimoon annettuja 10 mg:n kerta-annoksia on siedetty ilman haittavaikutuksia tai muutoksia kliinisten laboratoriokokeiden tuloksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: V03AB15

Vaikutusmekanismi

Naloksoni on puolisynteettinen morfiinijohdannainen (N-allyyli-noroksimorfon) ja spesifinen opioidiantagonisti, joka antagonisoi opioidien vaikutuksia kilpailemalla samoista reseptorikohtista. Vaikutus johtuu myy-, kappa- ja deltaopioidireseptoreja antagonisoivasta vaikutuksesta. Myy-reseptorin antagonismi palauttaa hengityksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naloksoni kumoo opioidien vaikutuksen, mukaan lukien hengityslaman, sedaation ja hypotension. Sen affiniteetti opioidireseptoreihin on hyvin suuri, ja siksi se syrjäyttää sekä opioidiagonistit että osittaiset antagonistit, kuten pentatsosiinin ja nalorfiinin. Naloksoni ei kumoa unilääkkeiden tai muiden ei-opioidipohjaisten lääkkeiden aiheuttamaa keskushermostolamaa eikä sillä ole agonistisia tai morfiinin kaltaisia vaikutuksia, kuten muilla opioidiantagonisteilla.

Opioidiriippuvaisilla potilailla naloksonin anto lisää fyysisen riippuvuuden oireita. Naloksonin farmakologiset vaikutukset havaitaan tavallisesti 2 minuutin kuluessa lääkkeen annosta. Antagonistivaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta se on tavallisesti 1–4 tuntia. Toistuvien annosten tarve riippuu antagonisoitavan aineen määrästä, tyypistä ja antotavasta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui 22 tervettä aikuista, arvioitiin yhden yhteen sieraimen annettun nenäsumutteen (naloksonihydrokloridin kokonaisannos 1,4 mg, mikä vastaa 1,26 mg:aa naloksoniemästä, joka annettiin 0,1 ml:na naloksonihydrokloridia, jonka vahvuus oli 14 mg/ml) ja kahden samaan sieraimen annettun nenäsumutteen (naloksonihydrokloridin kokonaisannos 2,8 mg, mikä vastaa 2 x 1,26 mg:aa naloksoniemästä, joka annettiin 2 x 0,1 ml:na naloksonihydrokloridia, jonka vahvuus oli 14 mg/ml) suhteellista biologista hyötyosuutta verrattuna lihakseen injisoituun 0,8 mg:n kerta-annokseen naloksonihydrokloridia ja laskimoon injisoituun 0,4 mg:n annokseen naloksonihydrokloridia. Nenäsumutteen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin $0,49 \pm 0,24$. Tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 1.

Taulukko 1. Naloksonin keskiarvoiset farmakokineettiset parametrit terveillä vapaaehtoisilla Ventizolve-valmisteen annon jälkeen sekä naloksonihydrokloridin lihakseen ja laskimoon annon jälkeen.

Parametri	1,4 mg/annos nenään – yksi annos	1,4 mg/annos nenään – kaksi annosta	0,8 mg injektiona lihakseen	0,4 mg injektiona laskimoon
t_{\max} (min)	20,16	20,7	13,62	3,48*
C_{\max} (ng/ml)	2,356	4,181	3,734	7,437*
$AUC_{0-\text{last}}$ (h*ng/ml)	2,622	5,232	3,091	1,839
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h*ng/ml)	2,842	5,469	3,431	2,087
$t_{1/2}$ (h)	1,216	1,162	1,414	1,239
Annoksen suhteen normalisoitu suhteellinen biologinen hyötyosuus (%), anto nenään vs. anto lihakseen	0,52			

* Aika ja pitoisuus ensimmäisessä näytteenotokohdassa = 2 minuuttia

Plasman naloksonipitoisuus (keskiarvo) Ventizolve-valmisteeseen (1,4 mg) nenään annon jälkeen oli 2 minuutin kuluttua 0,5475 ng/ml (23 % huippupitoisuudesta [C_{max}]) ja 5 minuutin kuluttua 0,9519 ng/ml (40 % huippupitoisuudesta). Nenään annon jälkeen vaikutuksen voidaan odottaa ilmenevän kaikilla yksilöillä ennen kuin t_{max} saavutetaan. Naloksonin vastaavat pitoisuudet plasmassa lihakseen annetun naloksoniannoksen (0,8 mg) annon jälkeen olivat 2 minuutin kuluttua 1,4979 ng/ml (40 % huippupitoisuudesta) ja 5 minuutin kuluttua 3,1551 ng/ml (85 % huippupitoisuudesta).

Jakautuminen

Naloksoni on erittäin lipofiilinen aine, ja parenteraalisen annon jälkeen se jakautuu nopeasti ja laajasti elimistön nesteisiin ja kudoksiin, myös aivoihin. Naloksoni läpäisee helposti istukan. Ei tiedetä, erittyykö naloksoni ihmisen rintamaitoon.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen vähäistä (32–45 %). Merkittävin naloksonia sitova aine on plasman albumiini, mutta huomattava osa naloksonista sitoutuu myös muihin plasman aineisiin.

Biotransformaatio

Naloksoni metaboloituu maksassa, pääasiassa glukuronidikonjugaation kautta, ja pääasiallinen metaboliitti on naloksoni-3-glukuronidi.

Eliminaatio

Aikuisilla eliminaation puoliintumisaika on parenteraalisen annon jälkeen noin 1–1,5 tuntia.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja eliminaatiossa Ventizolve-valmisteeseen ja lihakseen (0,8 mg) ja laskimoon (0,4 mg) annettujen valmistemuotojen välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta sekä akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Naloksoni oli heikosti positiivinen Amesin mutaneegisuustestissä ja ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuutta selvittävässä *in vitro* -testissä, mutta negatiivinen kiinanhamsterin V79-solujen HGPRT-mutageenisuusanalyysissä *in vitro* sekä rotan luuytimen kromosomipoikkeavuutta selvittävässä tutkimuksessa *in vivo*.

Näyttö viittaa kokonaisuutena siihen, että naloksonista ihmiselle aiheutuva geenitoksisuus- ja karsinogeenisuusriski on minimaalinen, jos sitäkään.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Naloksonilla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen eikä rottien ja hiirten varhaiseen alkionkehitykseen. Naloksoni ei ole eläimillä teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni

Glyseroli

Dinatriumedetaatti

Bentsalkoniumkloridi

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraatti

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei saa jäättyä.

Pidä kerta-annospakkaukset muovikotelossa. Herkkä valolle.

Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Sisäpakkaus on lasipullo (tyypin I lasia), jossa on klorobutyylitulppa. Lasipullo on sumutinlaitteessa, jossa on polypropeeninen painike ja suutin sekä teräksinen kanyyli.

Yksi pakkaus sisältää muovikotelon, jossa on 2 kerta-annospakkausta ja niissä kummassakin 0,1 ml nenäsumutetta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 OSLO
NORJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35166

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.09.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ventizolve 1,26 mg nässpray, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje behållare med nässpray avger 1,26 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En dos innehåller 20 mikrogram bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning (nässpray).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ventizolve är avsett för akut behandling av känd eller misstänkt opioidöverdos som yttrar sig som andningsdepression och/eller depression av centrala nervsystemet, både i och utanför vårdinrättningar.

Ventizolve är avsett för vuxna.

Ventizolve ersätter inte akut läkarvård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 1,26 mg administrerat i en näsborre (en nässpray).

Om andningen stabiliserats ska patienten övervakas och placeras i stabilt sidoläge tills sjukvårdspersonal är på plats.

Ventizolve ges till opioidberoende patienter, särskilt då det föreligger risk för allvarliga abstinensbesvär. I vissa fall kan ytterligare doser vara nödvändiga. Lämplig maximal dos Ventizolve beror på situationen. Om patienten inte svarar ska den andra dosen administreras efter 2–3 minuter. Om patienten svarar på den första administreringen, men sedan får återfall av andningsdepression ska den andra dosen administreras omedelbart. Ytterligare doser (om tillgängliga) ska administreras omväxlande i höger och vänster näsborre och patienten ska övervakas medan akutsjukvård inväntas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Ventizolve har inte fastställts hos barn och ungdomar. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Administreringssätt

Nasal användning.

Ventizolve ska administreras så snart som möjligt för att undvika skada på det centrala nervsystemet eller dödsfall.

Utförliga anvisningar om hur Ventizolve ska användas ges i bipacksedeln och det finns en snabbstartguide i förpackningen. Dessutom ges utbildning via en video och ett patientinformationskort.

Behållaren innehåller endast en dos. Ladda eller testa inte behållaren före administrering. Återanvänd inte behållaren efter administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Instruera patienter/användare om korrekt användning av Ventizolve

Ventizolve är avsett att administreras som en del av en återupplivning vid fall av misstänkt överdos där opioida läkemedel kan vara involverade eller misstänks, troligen utanför vårdinrättningar. Förskrivaren ska därför vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att patienten och/eller personer som kan komma att administrera Ventizolve fullständigt förstår Ventizolves indikationer och användning.

Förskrivaren ska beskriva vilka symtom som tyder på sannolik diagnos på depression av centrala nervsystemet (CNS)/andningsdepression, indikationen och bruksanvisningen för patienten och/eller personer som kan komma att administrera denna produkt till en patient med en känd eller misstänkt opioidöverdos. Detta bör utföras i enlighet med utbildningsmaterialet för Ventizolve.

Ventizolve innehåller en enkel dos naloxon. Patienter och vårdgivare ska därför få lämpliga instruktioner om hur behållaren används och att den inte ska laddas eller testas före administrering, samt att den inte kan återanvändas efter administrering av dosen (se avsnitt 4.2).

Övervakning av patientens respons

Administrera ytterligare doser enligt behov om patientens svar på behandlingen inte är tillräcklig eller till om patienten svarar på behandlingen men sedan får återfall av andningsdepression. Se avsnitt 4.2.

Vikten av att uppsöka läkarvård

Patienter ska övervakas tills kvalificerad sjukvårdspersonal är på plats. Effekten av de flesta opioider kan vara längre än effekten av Ventizolve, vilket kan leda till återfall av andningsdepression och/eller depression av centrala nervsystemet efter initial förbättring av symtomen. Därför är det viktigt att genast uppsöka akut läkarvård och att hålla patienten under kontinuerlig övervakning.

Naloxons effektivitet

Naloxon har inte effekt mot depression av centrala nervsystemet eller andningsdepression som orsakats av icke-opioida läkemedel. Reverseringen av andningsdepression orsakad av partiella agonister eller blandade agonister/antagonister såsom buprenorfin och pentazocin kan vara ofullständig och kräva högre doser naloxonhydroklorid eller upprepade administreringar. Intranasal absorption och

effekt av naloxon kan vara förändrad hos patienter med skadade nässlemhinnor och septumdefekter. Vid ett ofullständigt svar ska andningen assisteras mekaniskt.

Opioidabstinenssyndrom

Snabb reversering av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan framkalla akut abstinenssyndrom. Abstinensens svårighetsgrad och duration beror på naloxondosen samt graden och typen av opioidberoende. Se avsnitt 4.8. Patienter som får opioider för lindring av kronisk smärta kan uppleva smärta och opioidabstinenssymtom när Ventizolve administreras.

Ventizolve innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid. Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Naloxon framkallar ett farmakologiskt svar på grund av interaktionen med opioider och opioidagonister. Vid användning av standarddoser naloxonhydroklorid förekommer ingen interaktion med barbiturater eller lugnande medel. När det administreras till opioidberoende personer kan naloxon orsaka akuta abstinenssymtom hos vissa individer. Hypertoni, hjärtarytmi, lungödem och hjärts tillstånd har beskrivits, oftare när naloxon används postoperativt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administrering av naloxon kan minska den analgetiska effekten av opioider som används främst för att ge smärtlindring på grund av dess antagonistiska egenskaper (se avsnitt 4.4).

När naloxon ges till patienter som har fått buprenorfin som ett analgetikum kan fullständig analgesi återställas. Denna effekt förmodas bero på den bågformade dos-responskurvan för buprenorfin med avtagande analgesi vid höga doser. Reversering av andningsdepression orsakad av buprenorfin är dock begränsad.

Data avseende interaktion med alkohol är oklara. Hos patienter med multipel intoxikation med opioider och sedativa medel eller alkohol, kan resultatet av naloxonadministreringen bli fördröjd, beroende på orsaken till intoxikationen.

Allvarlig hypertoni har rapporterats vid användning av naloxon i fall av koma orsakad av klonidinöverdos.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av naloxon i gravida kvinnor. Djurstudier har endast visat reproduktionstoxikologiska effekter vid maternellt toxiska doser. Den potentiella risken för människa är okänd. Ventizolve ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med naloxon.

Hos gravida kvinnor som har behandlats med Ventizolve ska fostret övervakas för tecken på fetal distress.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjölk hos människa och det har inte fastställts om spädbarn som blir ammade påverkas av naloxon. Eftersom naloxon praktiskt taget inte är oralt biotillgängligt är dess potential att påverka ett ammat spädbarn dock försumbar. Försiktighet bör iakttas när naloxon administreras till en ammande kvinna, men det finns ingen anledning att avbryta amningen. Ammade barn till mödrar som har behandlats med Ventizolve ska övervakas med avseende på sedering eller irritabilitet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av naloxon på fertilitet, men data från studier på råttor (se avsnitt 5.3) visar inga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som har fått naloxon för att upphäva effekterna av opioider ska uppmanas att inte köra bil, använda maskiner eller hålla på med andra aktiviteter som kräver fysisk eller mental ansträngning under minst 24 timmar, eftersom effekten av opioider kan återkomma.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste läkemedelsbiverkningen som observerats efter administrering av naloxon är illamående (mycket vanligt). Snabb reversering av opioideffekten hos personer som är fysiskt beroende av opioider kan framkalla akut abstinenssyndrom.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats med Ventizolve och/eller andra naloxoninnehållande läkemedel under kliniska studier samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. Biverkningarna anges nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenskategorierna har tilldelats de biverkningar som anses vara åtminstone möjligtvis relaterade till naloxon och definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga:	Tremor
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi
Mindre vanliga:	Arytmi, bradykardi
Mycket sällsynta:	Hjärtflimmer, hjärtstillestånd
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotoni, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Hyperventilering
Mycket sällsynta:	Pulmonellt ödem
Magtarmkanalen	

Mycket vanliga:	Illamående
Vanliga:	Kräkningar
Mindre vanliga:	Diarré, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Hyperhidros
Mycket sällsynta:	Erythema multiforme
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Abstinenssyndrom (hos patienter som är beroende av opioider)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Drogabstinenssyndrom

Tecken och symtom på drogabstinens innefattar rastlöshet, irritabilitet, hyperestesi, illamående, kräkningar, gastrointestinal smärta, muskelspasmer, dysfori, sömnlöshet, ångest, hyperhidros, piloerektion, takykardi, blodtryckshöjning, gäspningar och pyrexia. Beteendeförändringar, inklusive våldsamt beteende, nervositet och agitation kan också observeras.

Blodkärl

I rapporter om intravenöst/intramuskulärt naloxon: hypotoni, hypertoni, hjärtarytmi (inkluderande kammartakykardi och kammarflimmer) och lungödem har förekommit med postoperativ användning av naloxon. Kardiovaskulära biverkningar har oftare förekommit hos postoperativa patienter med en preexisterande kardiovaskulär sjukdom eller hos patienter som får andra läkemedel som ger liknande kardiovaskulära biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Med tanke på indikationen och den breda terapeutiska marginalen är fall av överdosering inte att vänta. Engångsdoser på 10 mg naloxon som administrerats intravenöst har tolererats utan biverkningar eller förändringar i laboratorievärden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB15

Verkningsmekanism

Naloxon är ett semisyntetiskt morfinderivat (N-allyl-nor-oxymorfon) och en specifik opioidantagonist som motverkar den opioida effekten genom att tävla om samma bindningsplatser på receptorn. Effekten beror på antagonism av my-, kappa- och delta-opioidreceptorer. Antagonismen av my-receptorn återställer respirationen.

Farmakodynamiska effekter

Naloxon motverkar effekten av opioider, inklusive andningsdepression, sedering och hypotoni. Det har mycket hög affinitet till opioidreceptorer och undantränger därför såväl opioidagonister som partiella antagonister, t.ex. pentazocin och nalorfin. Naloxon motverkar inte depression av centrala nervsystemet orsakad av hypnotika eller andra icke-opioida medel och har inte de agonistiska eller morfinliknande egenskaper som andra opioidantagonister har.

Vid fall av opioidberoende kommer administrering av naloxon att öka symtomen på fysiskt beroende. De farmakologiska effekterna av naloxon observeras vanligen inom 2 minuter efter administrering. Den antagonistiska effektens duration är dosberoende men är vanligen 1–4 timmar. Behovet av upprepade doser beror på kvantitet, typ och administreringsätt av den opioid som ska motverkas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en farmakokinetisk studie på 22 friska frivilliga vuxna jämfördes den relativa biotillgängligheten av en nässpray i en näsborre (total dos om 1,4 mg naloxonhydroklorid, motsvarande 1,26 mg naloxonbas som getts som 0,1 ml av en lösning innehållande 14 mg/ml naloxonhydroklorid) och två nässprayer i samma näsborre (total dos om 2,8 mg naloxonhydroklorid, motsvarande två gånger 1,26 mg naloxonbas som getts som 2 x 0,1 ml av en lösning innehållande 14 mg/ml naloxonhydroklorid) med en enkeldos om 0,8 mg naloxonhydroklorid som intramuskulär injektion och 0,4 mg naloxonhydroklorid som intravenös injektion. Absolut biotillgänglighet för nässpray var i genomsnitt $0,49 \pm 0,24$. Resultaten presenteras i tabell 1 nedan.

Tabell 2. Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för naloxon efter administrering av Ventizolve samt naloxonhydroklorid intramuskulärt och intravenöst till friska frivilliga.

Parameter	1,4 mg/dos intranasal – en dos	1,4 mg/dos intranasal – två doser	0,8 mg intramuskulär injektion	0,4 mg intravnös injektion
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
$t_{1/2}$ (h)	1,216	1,162	1,414	1,239
Dosnormaliserad relativ biotillgänglighet (%) intranasal vs. i.m.	0,52			

* Tid och koncentration vid första provtagning = 2 minuter

2 och 5 minuter efter administrering av 1,4 mg Ventizolve intranasalt var genomsnittlig plasmakoncentration av naloxon 0,5475 ng/ml (23 % av C_{max}) respektive 0,9519 ng/ml (40 % av C_{max}). Debut av verkan efter intranasal administrering kan rimligen förväntas ske hos varje individ innan t_{max} har uppnåtts. Motsvarande genomsnittliga plasmakoncentrationer av naloxon 2 och 5 minuter efter

administrering av 0,8 mg naloxon intramuskulärt var 1,4979 ng/ml (40 % av C_{max}) respektive 3,1551 ng/ml (85 % av C_{max}).

Distribution

Naloxon är ett mycket lipofilt ämne och efter parenteral administrering är distributionen snabb och omfattande i kroppsvätskor och vävnader, inklusive hjärnan. Naloxon passerar lätt placentan. Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Plasmaproteinbindning förekommer men är relativt låg (32–45 %). Naloxon binder huvudsakligen till plasmaalbumin, men också i betydande grad till andra beståndsdelar i plasma än albumin.

Metabolism

Naloxon metaboliseras i levern, huvudsakligen via glukuronidkonjugering. Den viktigaste metaboliten är naloxon-3-glukuronid.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering hos vuxna är cirka 1–1,5 timmar efter parenteral administrering. I en farmakokinetisk studie fanns inga betydande skillnader i eliminering efter administrering av Ventizolve och formuleringar med 0,8 mg i.m. eller 0,4 mg i.v.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Genotoxicitet och karcinogenitet

Naloxonhydroklorid var svagt positivt i Ames mutagenicitetstest och *in vitro*-kromosomaberrationstest på humana lymfocyter. Däremot konstaterades negativa resultat i ett *in vitro*-genmutationstest på HGPRT från V79-celler från kinesisk hamster, och i ett *in vivo*-test för kromosomavvikelser i benmärg hos råtta. Sammantaget tyder det samlade bevismaterialet på att naloxon medför minimal, om någon, risk för genotoxicitet och karcinogenitet hos människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Naloxon hade ingen effekt på fertilitet och reproduktion hos råttor eller tidig embryoutveckling hos råtta och mus. Naloxon är inte teratogent hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon
Glycerol
Dinatriumedetat
Bensalkoniumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumhydroxid (för reglering av pH)
Saltsyra (för reglering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvara endosbehållarna i skyddsförpackningen av plast. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den inre behållaren består av en flaska av typ I-glas med en klorbutylgummipropp inuti en spraybehållare med aktuator och munstycke av polypropen samt kanyl av rostfritt stål.

En förpackning innehåller 2 endosbehållare med 0,1 ml nässpray, lösning förpackade i en skyddsförpackning av plast.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 OSLO
NORGE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35166

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 03.09.2018

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.04.2020