

 25. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ventizolve, næsespray, opløsning i enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

30741

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ventizolve

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver beholder med næsespray afgiver 1,26 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Én dosis indeholder 20 mikrogram benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Næsespray, opløsning i enkeltdosisbeholder (næsespray)

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ventizolve er beregnet til omgående administration som akutbehandling af kendt eller formodet opioidoverdosis, manifesteret ved respiratorisk depression og/eller depression af centralnervesystemet, både på hospitaler/lægeklinikker og uden for disse.

Ventizolve er indiceret til voksne.

Ventizolve er ikke en erstatning for akut lægehjælp.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis er 1,26 mg indgivet i et næsebor (en næsespray).

Hvis respirationen stabiliseres, skal patienten overvåges og lægges i aflåst sideleje indtil læge eller sundhedspersonale er på stedet.

Ventizolve administreres til opioid-afhængige personer, især hvis de er i risiko for svære opioidabstinenssymptomer. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at give flere doser. Den relevante maksimale dosis af Ventizolve er situationsbestemt. Hvis patienten ikke reagerer, skal den anden dosis administreres efter 2-3 minutter. Hvis patienten reagerer på første dosis, men derefter falder tilbage til respirationsdepression, bør den anden dosis administreres øjeblikkeligt. Yderligere doser (hvis tilgængelige) bør administreres i næseborene på skift, og patienten bør overvåges, mens der ventes på ambulance/lægevagt.

*Pædiatrisk population*

Ventizolves sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Nasal anvendelse.

Ventizolve bør administreres så hurtigt som muligt for at undgå skader på centralnerve­systemet eller dødsfald.

Detaljerede anvisninger om, hvordan Ventizolve skal bruges, findes i indlægssedlen.

**Næsesprayen indeholder kun én dosis og må derfor ikke primes eller testes før administration. Genbrug ikke næsesprayen efter administration.**

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Instruktion af patienter/brugere i korrekt brug af Ventizolve

Ventizolve er beregnet til at blive administreret som del af en livreddende behandling ved mistanke om overdosis, som skyldes eller formodes at skyldes opioidmedikamenter, sandsynligvis i ikke-kliniske omgivelser. Sundhedspersonalet bør derfor tage passende forholdsregler for at sikre, at patienten og/eller en anden person, som kan være i stand til at administrere Ventizolve, forstår indikationerne for og brugen af Ventizolve.

Sundhedspersonalet skal gennemgå de symptomer, som muliggør en diagnose af formodet depression af centralnervesystemet (CNS)/respiratorisk depression samt indikation og brugsanvisningen med patienten og/eller en anden person, der kan tænkes at skulle administrere produktet til en patient med kendt eller formodet overdosering af opioider. Dette skal gøres i overensstemmelse med undervisningsmaterialet for Ventizolve.

Ventizolve indeholder én enkeltdosis af naloxon. Patienter og omsorgspersoner bør derfor modtage grundig vejledning i hvordan næsesprayen anvendes, og at den ikke må primes eller testes før administration samt at den ikke kan genbruges, efter dosis er administreret (se pkt. 4.2).

Overvågning af patientens reaktion

Administrér yderligere doser som nødvendigt, hvis patienten ikke reagerer tilstrækkeligt eller reagerer, men derefter falder tilbage til respirationsdepression. Se pkt. 4.2.

Vigtigheden af at søge lægehjælp

Patienter bør holdes under observation indtil kvalificeret sundhedspersonale er på stedet. Virkningsvarigheden for de fleste opioider kan være længere end virkningen af Ventizolve, hvilket kan resultere i tilbagevenden af respirationsdepression og/eller depression af centralnervesystemet efter en indledende bedring af symptomerne. Det er derfor nødvendigt at søge akut lægehjælp med det samme og fortsætte med at overvåge patienten.

Virkningen af naloxon

Naloxon har ingen virkning på CNS- eller respirationsdepression forårsaget af non-opioide lægemidler. Ophævelse af respirationsdepression, som er forårsaget af partielle agonister eller partielle agonister/antagonister såsom buprenorphin og pentazocin, kan være utilstrækkelig og kræve højere doser eller gentagne administrationer af naloxonhydro­chlorid. Intranasal absorption og virkning af naloxon kan være ændret hos patienter med beskadigede næseslimhinder og septumdefekter. I tilfælde af ufuldstændigt respons, bør vejrtrækningen assisteres mekanisk.

Opioidabstinenssyndrom

Pludselig ophævelse af den opioide virkning hos personer, som er fysisk afhængige af opioider, kan udløse et akut abstinenssyndrom. Sværhedsgraden og varigheden af abstinenserne afhænger af dosis af naloxon samt graden og typen af opioidafhængighed (se pkt. 4.8). Patienter, som får opioider til lindring af kroniske smerter kan opleve smerter og opioidabstinenssymptomer, når Ventizolve administreres.

Ventizolve indeholder konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kan give irritation og hævelse inde i næsen, især ved anvendelse i længere tid.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Naloxon fremkalder et farmakologisk respons via interaktionen med opioider og opioidagonister. Der er ingen interaktion med barbiturater eller sedativa, når naloxon anvendes i standarddoser. Når naloxon administreres til opioidafhængige personer, kan det medføre akutte abstinenssymptomer hos nogle. Hypertension, hjertearytmi, lungeødem og hjertesvigt er blevet beskrevet, typisk når naloxon er anvendt post-operativt (se pkt. 4.4 og 4.8).

På grund af dets antagonistiske egenskaber kan administration af naloxon nedsætte den analgetiske virkning af opioider, der primært anvendes mod smerter (se pkt. 4.4).

Når naloxon administreres til patienter, som har fået buprenorphin mod smerter, kan fuldstændig analgesi blive genoprettet. Man mener, at denne virkning skyldes buprenorphins bueformede dosis-responskurve med faldende analgetisk virkning ved høje doser. Ophævelse af respirationsdepression, fremkaldt af buprenorphin, er dog begrænset.

Data vedrørende interaktion med alkohol er ikke afklaret. Afhængigt af årsagen til intoksikationen, kan effekten af naloxon blive forsinket hos patienter med blandingsintoksikation med opioider og sedativa eller alkohol.

Der er rapporteret om alvorlig hypertension i forbindelse med administration af naloxon ved tilfælde af koma, forårsaget af en overdosis af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af naloxon til gravide kvinder. Dyreforsøg har kun påvist reproduktionstoksicitet ved maternelt tokiske doser. Den potentielle risiko hos mennesker er ikke kendt. Ventizolve bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med naloxon.

Hos gravide kvinder, som har været i behandling med Ventizolve, skal fosteret monitoreres for tegn på føtal distress.

Amning

Det er ukendt, om naloxon udskilles i human mælk og det er ikke klarlagt, om det ammende barn påvirkes af naloxon. Da naloxon praktisk talt ikke er oralt biotilgængeligt, er muligheden for påvirkning af det ammede barn dog ubetydelig. Der bør udvises forsigtighed, når naloxon administreres til en ammende kvinde, men der er ingen grund til at ophøre amningen. Spædbørn, der er blevet ammet af kvinder i behandling med Ventizolve, skal monitoreres for sedation og irritabilitet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af naloxon på fertiliteten, dog indikerer data fra dyreforsøg med rotter (se pkt. 5.3) ingen påvirkning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da opioidvirkningerne kan vende tilbage, bør patienter, som har fået naloxon for at ophæve virkningerne af opioider, advares imod at færdes i trafikken, betjene maskiner eller beskæftige sig med andre aktiviteter, som kræver fysisk eller mental udøvelse i mindst 24 timer efter behandling.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning, der ses efter administration af naloxon, er kvalme (hyppighed: meget almindelig). Pludselig ophævelse af den opioide virkning hos personer, som er fysisk afhængige af opioider, kan udløse et akut abstinenssyndrom.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret for Ventizolve og/eller andre naloxonholdige lægemidler under kliniske forsøg og efter markedsføring. Bivirkningerne er anført nedenfor under de relevante organklasser opdelt efter hyppighed

Frekvenserne er tildelt til de bivirkninger, der som minimum vurderes at have en kausal sammenhæng med naloxon og defineres som meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| *Immunsystemet:*Meget sjælden: | Hypersensitivitet, anafylaktisk shock |
| *Nervesystemet:*Almindelig:Ikke almindelig: | Svimmelhed, hovedpineTremor |
| *Hjerte:*Almindelig:Ikke almindelig:Meget sjælden: | TakykardiArytmi, bradykardiHjerteflimren, hjertestop |
| *Vaskulære sygdomme:*Almindelig: | Hypotension, hypertension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum:*Ikke almindelig:Meget sjælden: | HyperventilationLungeødem |
| *Mave-tarm-kanalen:*Meget almindelig:Almindelig:Ikke almindelig: | KvalmeOpkastningDiarré, mundtørhed |
| *Hud og subkutane væv:*Ikke almindelig:Meget sjælden: | HyperhidrosisErythema multiforme |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*Ikke almindelig: | Abstinenssyndrom (hos opioidafhængige patienter) |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Abstinenssyndrom*

Tegn og symptomer på abstinenssyndrom omfatter rastløshed, irritabilitet, hyperæstesi, kvalme, opkastning, gastrointestinale smerter, muskelspasmer, dysfori, søvnløshed, angst, hyperhidrosis, gåsehud, takykardi, forhøjet blodtryk, gaben, pyreksi. Der kan desuden ses adfærdsændringer, herunder voldelig adfærd, nervøsitet og opstemthed.

*Vaskulære sygdomme*

I rapporter om intravenøs/intramuskulær naloxon: hypotension, hypertension, hjertearytmi (herunder ventrikulær takykardi og flimren) og lungeødem er forekommet ved postoperativ brug af naloxon. Kardiovaskulære bivirkninger er opstået hyppigere hos postoperative patienter med en allerede eksisterende kardiovaskulær sygdom og patienter, som behandles med andre lægemidler, der giver lignende kardiovaskulære bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I betragtning af indikationen og det brede terapeutiske indeks forventes overdosering ikke. Enkeltdoser på 10 mg naloxon administreret intravenøst har været tolereret uden bivirkninger eller ændringer i laboratorieværdier.

**4.10 Udlevering**

HA: Pakninger indeholdende højst 2 stk.

B: Ingen øvre grænse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidoter, ATC-kode: V03AB15.

Virkningsmekanisme

Naloxon er et semisyntetisk morfinderivat (N-allyl-noroxymorfon). Det er en specifik opioidantagonist, som virker kompetitivt ved opioidreceptorerne. Virkningen skyldes antagonisme af opioidreceptorerne my, kappa og delta. Respirationen genoprettes ved antagonisme af my-receptoren.

Farmakodynamiske egenskaber

Naloxon ophæver virkningen af opioider, herunder respirationsdepression, sedation og hypotension. Det har en meget høj affinitet til opioidreceptorer, og deplacerer derfor både opioidagonister og partielle antagonister, som f.eks. pentazocin og nalorphin. Naloxon modvirker ikke CNS-depression fremkaldt af hypnotika eller andre non-opioider, og har ikke agonist- eller morfinlignende egenskaber som andre opioidantagonister.

Ved opioidafhængighed vil administration af naloxon forstærke symptomerne på fysisk afhængighed. Den farmakologiske effekt af naloxon vil normalt vise sig inden for 2 minutter efter administration. Varigheden af den antagonistiske virkning afhænger af dosis, men den er sædvanligvis 1-4 timer. Behovet for gentagne doser afhænger af mængden, typen og indgivelsesmetoden for det opioid, hvis virkning skal ophæves.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

I et farmakokinetisk studie med 22 raske voksne forsøgspersoner blev den relative biotilgængelighed af én næsespray i ét næsebor (1,4 mg total dosis naloxonhydrochlorid, ækvivalent med 1,26 naloxonbase, givet som 0,1 ml af 14 mg/ml naloxonhydrochlorid) og to næsesprays i det samme næsebor (2,8 mg total dosis naloxonhydrochlorid, ækvivalent med 2 gange 1,26 mg naloxonbase, givet som 2 x 0,1 ml af 14 mg/ml naloxonhydro­chlorid) sammenlignet med en enkeltdosis af 0,8 mg naloxonhydrochlorid som intramuskulær injektion og 0,4 mg naloxonhydrochlorid som intravenøs injektion. Den absolutte biotilgængelighed for næsesprayen var i gennemsnit 0,49±0,24. Resultaterne er vist i Tabel 1 nedenfor.

**Tabel 1. Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for naloxon efter administration af Ventizolve samt intramuskulær og intravenøs naloxonhydrochlorid til raske forsøgspersoner.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parameter** | **1,4 mg/dosis****intranasal –** **1 dosis** | **1,4 mg/dosis****intranasal –** **2 doser** | **0,8 mg intramusku-lær injektion** | **0,4 mg intravenøs injektion** |
| **tmax (min.)** | 20,16 | 20,7 | 13,62 | 3,48\* |
| **Cmax (ng/ml)** | 2,356 | 4,181 | 3,734 | 7,437\* |
| **AUC0-last (h\*ng/ml)** | 2,622 | 5,232 | 3,091 | 1,839 |
| **AUC0-inf (h\*ng/ml)** | 2,842 | 5,469 | 3,431 | 2,087 |
| **t1/2 (h)** | 1,216 | 1,162 | 1,414 | 1,239 |
| **Dosis normaliseret relativ biotilgængelighed (%) IN vs. IM** | 0,52 |  |  |  |

\* Tidspunkt og koncentration ved første prøvetagning = 2 minutter

De gennemsnitlige plasmakoncentrationer af naloxon 2 og 5 minutter efter 1,4 mg intranasal Ventizolve var henholdsvis 0,5475 ng/ml (23 % af Cmax) og 0,9519 ng/ml (40 % af Cmax). Virkningen efter intranasal administration kan med rimelighed forventes at indtræde hos alle personer inden tmax er nået. De korresponderende gennemsnitlige plasmakoncentrationer af naloxon 2 og 5 minutter efter 0,8 mg naloxon intramuskulært var henholdsvis 1,4979 ng/ml (40 % af Cmax) og 3,1551 ng/ml (85 % af Cmax).

Fordeling

Naloxon er et meget lipofilt stof og efter parenteral administration fordeles det hurtigt og fuldstændigt i kroppens væsker og væv, inklusive hjernen. Naloxon passerer let placentabarrieren. Det vides ikke, om naloxon udskilles i modermælken.

Plasmaproteinbinding opstår, men er relativt svag (32-45 %). Plasmaalbumin udgør størstedelen af bindingen, men naloxon bindes også i væsentlig grad til andre plasmakomponenter end albumin.

Biotransformation

Naloxon metaboliseres i leveren, hovedsageligt ved glucuronidkonjugation med naloxon-3-glucuronid som den primære metabolit.

Elimination

Eliminationshalveringstiden hos voksne er cirka 1 til 1,5 time efter parenteral administration. I et farmakokinetisk studie var der ingen signifikant forskel i eliminationen efter administration af Ventizolve og formuleringerne 0,8 mg intramuskulær og 0,4 mg intravenøs.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Naloxon viste svagt positivt resultat i Ames mutagenicitetstest og i *in vitro*-testen af kromosomafvigelser i humane lymfocytter, men var negativ i *in vitro*-mutagenicitets­assayet HGPRT på V79 celler fra kinesisk hamster og i *in vivo*-analyse af kromosom­afvigelser i knoglemarv fra rotter.

Generelt set peger vægten af evidensen på, at naloxon udgør minimal eller ingen risiko for gentoksicitet og karcinogenicitet hos mennesker.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Naloxon havde ingen virkning på fertilitet og reproduktion hos rotter eller den tidlige udvikling af embryo hos rotter og mus. Naloxon er ikke teratogent i dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Povidon

Glycerol

Dinatriumedetat

Benzalkoniumchlorid

Citronsyremonohydrat

Natriumcitrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Opbevar enkeltdosisbeholderne i yderpakningen af plastik for at beskytte mod lys.

Opbevar blisterne i æsken for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Den indre emballage består af et type I hætteglas med en chlorbutylgummiprop og en sprayenhed bestående af en aktuator og spraytap af polypropylen samt en kanyle af rustfrit stål.

Pakningsstørrelser:

Æske med 1 beskyttende yderpakning af plastik, som indeholder 2 enkeltdosisbeholdere á 0,1 ml næsespray.

Æske med 10 beskyttende yderpakninger af plastik som hver indeholder 2 enkeltdosisbeholdere á 0,1 ml næsespray.

Æske med 6 blister indeholdende enkeltdosisbeholdere á 0,1 ml næsespray.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

dne pharma as

Karihaugveien 22

NO-1086 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59409

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. november 2024