

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ventizolve 1,26 mg neusspray, oplossing in een verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke neusspraycontainer levert 1,26 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat) af.

Hulpstof met bekend effect: één dosis levert 20 microgram benzalkoniumchloride af.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing (neusspray).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ventizolve is bedoeld voor onmiddellijke toediening als noodbehandeling voor een bekende of vermoede overdosis van opioïden, zich manifesterend door ademhalingsdepressie en/of onderdrukking van het centrale zenuwstelsel in zowel niet-medische als medische situaties.

Ventizolve is geïndiceerd bij volwassenen.

Ventizolve is geen vervanging voor spoedeisende medische zorg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis bedraagt 1,26 mg toegediend in één neusgat (één neusspray).

Wanneer de ademhaling gestabiliseerd is, moet de patiënt gemonitord worden en in stabiele zijligging worden geplaatst totdat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ter plaatse zijn.

Ventizolve wordt toegediend aan opioïdafhankelijke patiënten, vooral wanneer wordt verwacht dat deze risico lopen op ernstige onthoudingsverschijnselen. In sommige gevallen kunnen verdere doses nodig zijn. De juiste maximale dosis Ventizolve is situatiespecifiek. Als de patiënt niet reageert, dient na 2 – 3 minuten de tweede dosis te worden toegediend. Als de patiënt reageert op de eerste toediening maar dan weer terugvalt in ademhalingsdepressie, moet de tweede dosis onmiddellijk worden toegediend. Verdere doses (indien beschikbaar) dienen afwisselend in het linker en rechter neusgat te worden toegediend en de patiënt moet in afwachting van komst van de hulpdiensten worden gemonitord.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ventizolve bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Wijze van toediening

Voor nasaal gebruik.

Ventizolve moet zo snel mogelijk worden toegediend om beschadiging van het centrale zenuwstelsel of overlijden te voorkomen.

Gedetailleerde instructies over het gebruik van Ventizolve worden in de bijsluiters vermeld.

Het hulpmiddel bevat slechts één dosis. Het hulpmiddel voorafgaand aan toediening niet primen of testen. Het hulpmiddel na toediening niet hergebruiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Instrueren van patiënten/gebruikers over het juiste gebruik van Ventizolve

Ventizolve dient te worden toegediend als onderdeel van een reanimatie bij slachtoffers van een vermoedelijke overdosering waarbij opioïden betrokken kunnen zijn of waar dit wordt vermoed, waarschijnlijk in een niet-medische setting. Daarom moet de zorgprofessional passende maatregelen treffen om ervoor te zorgen dat de patiënt en/of elke andere persoon die zich mogelijk in een situatie kan bevinden waarbij hij/zij Ventizolve moet toedienen, de indicaties en het gebruik van Ventizolve goed begrijpt.

De zorgprofessional dient de symptomen te beschrijven die ervoor zorgen dat vermoedelijke diagnose van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (CZS)/ademhalingsdepressie kan worden gesteld, samen met de indicatie en aanwijzingen voor gebruik voor de patiënt en/of de persoon die zich mogelijk in een situatie kan bevinden waarbij hij/zij dit product moet toedienen aan een patiënt met een bekende of vermoedelijke opioïdoverdosis. Dit moet worden uitgevoerd volgens de voorlichtingsrichtlijnen voor Ventizolve.

Ventizolve bevat één enkele dosis naloxon. Patiënten en verzorgers dienen daarom de juiste aanwijzingen te krijgen over het gebruik van het hulpmiddel, en dat het voorafgaand aan toediening niet geprimed of getest mag worden en na toediening van de dosis niet opnieuw gebruikt kan worden (zie rubriek 4.2).

Monitoring van de patiënt op respons

Dien, indien nodig, verdere doses toe wanneer de patiënt onvoldoende reageert of reageert maar dan weer terugvalt in ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.2).

Het belang van het inroepen van medische hulp

Patiënten moeten onder observatie worden gehouden totdat bevoegde hulpverleners ter plaatse zijn. De werkingsduur van de meeste opioïden kan langer aanhouden dan die van Ventizolve, met als gevolg een terugkeer van de ademhalingsdepressie en/of onderdrukking van het centrale zenuwstelsel na een aanvankelijke verbetering van de symptomen. Daarom dient onmiddellijk dringende medische hulp te worden ingeroepen en de patiënt onder permanent toezicht te worden gehouden.

Werkzaamheid van naloxon

Naloxon is niet werkzaam tegen CZS-onderdrukking of ademhalingsdepressie veroorzaakt door niet-opioïde middelen. De omkering van ademhalingsdepressie veroorzaakt door partiële agonisten of gemengde agonist/antagonisten, zoals buprenorfine en pentazocine, is mogelijk onvolledig en voor omkering kunnen hogere doses naloxonhydrochloride of herhaalde toedieningen nodig zijn. De

intranasale absorptie en werkzaamheid van naloxon kan bij patiënten met beschadigd neusslijmvlies en septumafwijkingen gewijzigd zijn. Als een onvolledige respons optreedt, moet de ademhaling mechanisch worden ondersteund.

Opioïdonthoudingssyndroom

Abrupte omkering van opioïde effecten bij personen die fysiek afhankelijk zijn van opioïden kan leiden tot een acuut onthoudingssyndroom. De ernst en duur van de onthoudingsverschijnselen zijn afhankelijk van de dosis naloxon en de mate en het type van opioïdafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). Patiënten die opioïden krijgen voor de verlichting van chronische pijn, kunnen pijn en opioïdonthoudingsverschijnselen ondervinden wanneer Ventizolve wordt toegediend.

Ventizolve bevat het conserveringsmiddel benzalkoniumchloride. Benzalkoniumchloride kan irritatie of zwelling in de neus veroorzaken, vooral wanneer het lange tijd wordt gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Naloxon wekt een farmacologische reactie op door de interactie met opioïden en opioïdagonisten. Bij gebruik van standaarddoses naloxonhydrochloride is er geen interactie met barbituraten of kalmerende middelen. Bij toediening aan opioïdafhankelijke personen kan naloxon bij sommige individuen acute ontweningsverschijnselen veroorzaken. Hoge bloeddruk, hartritme stoornissen, longoedeem en hartstilstand zijn beschreven, in het bijzonder wanneer naloxon postoperatief wordt gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Toediening van naloxon kan, door de antagonistische eigenschappen, de pijnstillende effecten van opioïden die voornamelijk gebruikt worden voor het verlichten van pijn, verminderen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die buprenorfine krijgen voor analgetische doeleinden, kan het volledige analgetische effect van buprenorfine worden hersteld door toediening van naloxon. Er wordt aangenomen dat dit effect het gevolg is van de boogvormige dosis-responscurve van buprenorfine, die bij hoge doses leidt tot een afnemende analgesie. De omkering van door buprenorfine veroorzaakte ademhalingsdepressie is echter beperkt.

Gegevens over interactie met alcohol zijn niet duidelijk. Afhankelijk van de oorzaak van de intoxicatie kan het effect na toediening van naloxon vertraagd optreden bij patiënten met meervoudige intoxicaties veroorzaakt door opioïden en sedativa of alcohol.

Er is melding gemaakt van ernstige hypertensie bij het gebruik van naloxon in geval van coma veroorzaakt door een overdosis clonidine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van naloxon bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is alleen reproductietoxiciteit gebleken bij maternaal toxische doses. Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Ventizolve mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met naloxon noodzakelijk maakt.

Bij zwangere vrouwen die met Ventizolve zijn behandeld, moet de foetus worden gecontroleerd op tekenen van nood.

Borstvoeding

Het is niet bekend of naloxon in de moedermelk wordt uitgescheiden en het is niet vastgesteld welk effect naloxon heeft op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Echter, aangezien naloxon praktisch niet oraal biologisch beschikbaar is, is de kans verwaarloosbaar dat het de zuigeling die borstvoeding krijgt beïnvloedt. Voorzichtigheid is geboden wanneer naloxon wordt toegediend aan moeders die borstvoeding geven, maar het is niet nodig om te stoppen met borstvoeding. Baby's die borstvoeding

cregen van een moeder die met Ventizolve is behandeld, dienen te worden gemonitord om te controleren op sedatie of prikkelbaarheid.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van naloxon op de vruchtbaarheid. Gegevens uit studies bij ratten (zie rubriek 5.3) duiden niet op effecten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die naloxon toegediend hebben gekregen om de effecten van opioïden op te heffen, dienen gewaarschuwd te zijn dat zij, gedurende een periode van ten minste 24 uur na toediening, niet mogen deelnemen aan het verkeer, geen machines mogen bedienen en geen activiteiten mogen uitvoeren welke fysieke of mentale inspanning vereisen omdat de effecten van de opioïden kunnen terugkeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking waargenomen met de toediening van naloxon is misselijkheid (frequentie zeer vaak voorkomend). Abrupte omkering van opioïde effecten bij personen die fysiek afhankelijk zijn van opioïden kan tot een acuut onthoudingssyndroom leiden.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Ventizolve en/of andere naloxonbevattende geneesmiddelen tijdens klinische studies en uit de ervaring na toekenning van de handelsvergunning. Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequentie categorieën worden toegewezen aan bijwerkingen die op zijn minst mogelijk een oorzakelijk verband hebben met naloxon en worden gedefinieerd als zeer vaak: ($\geq 1/10$), vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden: ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Overgevoeligheid, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms:	Tremor
Hartaandoeningen	
Vaak:	Tachycardie
Soms:	Aritmie, bradycardie
Zeer zelden:	Hartfibrillatie, hartstilstand
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Hyperventilatie
Zeer zelden:	Longoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Misselijkheid

Vaak:	Braken
Soms:	Diarree, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Hyperhidrose
Zeer zelden:	Erythema multiforme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Onthoudingssyndroom (bij opioïdafhankelijke patiënten)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Onthoudingssyndroom

Tekenen en symptomen van onthoudingssyndroom omvatten rusteloosheid, prikkelbaarheid, hyperesthesie, misselijkheid, braken, gastro-intestinale pijn, spierspasmen, dysforie, slapeloosheid, angst, hyperhidrose, pilo-erectie, tachycardie, verhoogde bloeddruk, geeuwen, pyrexie.

Gedragsveranderingen waaronder agressief gedrag, zenuwachtigheid en opgewondenheid kunnen ook optreden.

Bloedvataandoeningen

In rapporten over intraveneus/intramusculair naloxon werd het optreden gemeld van: hypotensie, hypertensie, hartritme stoornissen (waaronder ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrilleren) en longoedeem bij postoperatief gebruik van naloxon. Cardiovasculaire bijwerkingen kwamen vaker voor bij postoperatieve patiënten met een eerder aanwezige cardiovasculaire ziekte of bij patiënten die andere geneesmiddelen kregen die vergelijkbare ongewenste cardiovasculaire effecten hebben.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gezien de indicatie en de grote therapeutische breedte is overdosering niet te verwachten. Enkelvoudige doses naloxon van 10 mg, intraveneus toegediend, werden verdragen zonder bijwerkingen of veranderingen van klinische laboratoriumwaarden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota, ATC-code: V03AB15

Werkingsmechanisme

Naloxon is een semisynthetische, van morfine afgeleide stof (N-allyl-noroxymorfon) en is een specifieke opioïdantagonist die opioïde effecten neutraliseert door competitief aan dezelfde receptorlocaties te binden. De werking wordt veroorzaakt door antagonisme van mu-, kappa- en delta-opioïdreceptoren. Antagonisme van de mu-receptor herstelt de ademhaling.

Farmacodynamische effecten

Naloxon veroorzaakt een omkering van de effecten van opioïden, waaronder ademhalingsdepressie, sedatie en hypotensie. Het heeft een zeer hoge affiniteit voor opioïdreceptoren en daarom verdringt het zowel opioïdagonisten als partiële antagonist zoals bijv. pentazocine en nalorfine. Naloxon

veroorzaakt geen omkering van CZS-onderdrukking als gevolg van hypnotica of andere niet-opioïde middelen en heeft geen agonistische of morfine-achtige effecten zoals andere opioïdantagonisten.

In gevallen van afhankelijkheid van opioïden versterkt de toediening van naloxon de symptomen van lichamelijke afhankelijkheid. De farmacologische effecten van naloxon worden doorgaans binnen 2 minuten na toediening waargenomen. De duur van het antagonistische effect is dosisafhankelijk, maar bedraagt doorgaans 1 – 4 uur. De noodzaak herhaalde doses toe te dienen is afhankelijk van de hoeveelheid, het type en de wijze van toediening van het opioïd dat moet worden geneutraliseerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In een farmacokinetische studie met 22 gezonde volwassen proefpersonen werd de relatieve biologische beschikbaarheid van één neusspray in één neusgat (totale dosis naloxonhydrochloride van 1,4 mg, equivalent aan 1,26 mg naloxonbase, toegediend als 0,1 ml van 14 mg/ml naloxonhydrochloride) en twee neussprays toegediend als één neusspray in hetzelfde neusgat (totale dosis van 2,8 mg naloxonhydrochloride, equivalent aan tweemaal 1,26 mg naloxonbase, toegediend als 2 x 0,1 ml van 14 mg/ml naloxonhydrochloride) vergeleken met een enkelvoudige dosis naloxonhydrochloride van 0,8 mg via intramusculaire injectie en 0,4 mg via intraveneuze injectie. De absolute biologische beschikbaarheid van de neusspray bedroeg gemiddeld $0,49 \pm 0,24$. De resultaten worden weergegeven in Tabel 1 hieronder.

Tabel 1. Gemiddelde farmacokinetische parameters voor naloxon na toediening van Ventizolve, intramusculair en intraveneus naloxonhydrochloride aan gezonde proefpersonen.

Parameter	1,4 mg/dosis intranasaal – één dosis	1,4 mg/dosis intranasaal – twee doses	0,8 mg intramusculaire injectie	0,4 mg intraveneuze injectie
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} (uur*ng/ml)	2,622	5,232	3,091	1,839
AUC_{0-inf} (uur*ng/ml)	2,842	5,469	3,431	2,087
$t_{1/2}$ (h)	1,216	1,162	1,414	1,239
Dosisgenormaliseerde relatieve biologische beschikbaarheid (%) i.n. vs. i.m.	0,52			

* Tijdstip en concentratie op het eerste punt van monsternamen = 2 minuten

De gemiddelde plasmaconcentratie van naloxon 2 en 5 minuten na 1,4 mg i.n. Ventizolve was respectievelijk 0,5475 ng/ml (23% van C_{max}) en 0,9519 ng/ml (40% van C_{max}). Redelijkerwijs kan bij ieder individu worden verwacht dat de werking na intranasale toediening intreedt voordat t_{max} is bereikt. De overeenkomstige gemiddelde plasmaconcentratie van naloxon 2 en 5 minuten na intramusculaire toediening van 0,8 mg naloxon bedroeg respectievelijk 1,4979 ng/ml (40% van C_{max}) en 3,1551 ng/ml (85% van C_{max}).

Distributie

Naloxon is een zeer lipofiele stof die na parenterale toediening snel en uitgebreid wordt verspreid in lichaamsvocht en weefsels, waaronder de hersenen. Naloxon passeert gemakkelijk de placenta. Het is niet bekend of naloxon wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Binding aan plasma-eiwitten vindt wel plaats, maar is relatief zwak (32 - 45%). Plasma-albumine is het belangrijkste bindende bestanddeel, maar er vindt ook aanzienlijke binding plaats van naloxon aan andere bestanddelen in plasma.

Biotransformatie

Naloxon wordt in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door glucuronideconjugatie. De belangrijkste metaboliet is naloxon-3-glucuronide.

Eliminatie

Na parenterale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd bij volwassenen ongeveer 1 tot 1,5 uur. In een farmacokinetische studie was er geen significant verschil in eliminatie na toediening van Ventizolve in vergelijking met 0,8 mg i.m. en 0,4 mg i.v. formuleringen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Naloxon was zwak positief in de Ames mutageniciteitstest en in de *in vitro* chromosoomaberratie-test met humane lymfocyten, maar was negatief in de *in vitro* HGPRT-mutageniciteitstest met V79-cellen van de Chinese hamster en in de *in vivo* chromosoomaberratie-test met beenmerg van ratten. Het gewicht van het bewijs geeft over het geheel genomen aan dat naloxon een minimaal risico oplevert, als er al enig risico is, voor genotoxiciteit en carcinogeniciteit bij de mens.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Naloxon had geen effect op de vruchtbaarheid en reproductie bij ratten of op de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten en muizen. Naloxon is niet teratogeen bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Glycerol
Dinatriumedetaat
Benzalkoniumchloride
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

De verpakkingen voor éénmalig gebruik in de plastic houder bewaren ter bescherming tegen licht. Bewaar de blisterverpakking in de doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De primaire verpakking bestaat uit een type I-glazen flacon met een chloorbutylrubber stop omvat door een sprayhulpmiddel bestaande uit een polypropyleen actuator en spraypunt en een roestvrijstalen canule.

Verpakkingsgrootten:

Doos met één plastic houder die 2 verpakkingen voor éénmalig gebruik met 0,1 ml neusspray bevat.

Doos met 10 plastic houders die elk 2 verpakkingen voor éénmalig gebruik met 0,1 ml neusspray bevatten.

Doos met 6 blisterverpakkingen die elk 1 verpakking voor éénmalig gebruik met 0,1 ml neusspray bevatten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

dne pharma as
Karihaugveien 22
NO-1086 OSLO
Noorwegen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2018

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 6.4, 6.5 en 9: 1 maart 2024