



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Naloksonnesespray – biotilgjengelighet og opptaksmønstre i en fase 1-studie

ORIGINALARTIKKEL

IDA TYLLESKAR

E-post: ida.tylleskar@ntnu.no
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
og

Klinikk for akutt- og mottaksmedisin
St. Olavs hospital

Hun har bidratt med rekruttering og informasjon om studien, datainnsamling, analyse, tolking, litteratursøk, utarbeiding av manus og godkjenning av endelig versjon.

Ida Tylleskar er lege og ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNE KRISTIAN SKULBERG

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
og

Luftambulanseavdelingen
Prehospital Klinikk

Oslo universitetssykehus

Han har bidratt med analyse, tolking, litteratursøk, utarbeiding av manus og godkjenning av endelig versjon.

Arne Kristian Skulberg er postdok og spesialist i anesthesiologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TURID NILSEN

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Hun har bidratt med utvikling av analysemetode, analyser av prøver, utarbeiding av manus og godkjenning av endelig versjon.

Turid Nilsen er dr.philos. og tidligere senioringeniør.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SISSEL SKARRA

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Hun har bidratt med utvikling av analysemetode og analyser av prøver, utarbeiding av manus og godkjenning av endelig versjon.

Sissel Skarra er senioringeniør.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLA DALE

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Forskningsavdelingen

St. Olavs hospital

Han har bidratt med å være hovedutprøver for studien, idé, utforming/design, datainnsamling, analyse, tolking, litteratursøk, utarbeiding av manus og godkjenning av endelig versjon.

Ola Dale er spesialist i klinisk farmakologi og i anesthesiologi og professor emeritus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: NTNU har signert en samarbeids- og lisensieringsavtale med Dne pharma om å kommersialisere nesesprøyen. NTNU har fått markedsføringstillatelse for en naloksonnespray basert på dette samarbeidet. Formuleringen ble oppfunnet av Dale, og avtalene sikrer potensielle royalties til ham og NTNU. Avtalene begrenser ikke NTNUs mulighet til å publisere resultat fra egen forskning på produktet. Dale har vederlagsfritt vært hovedutprøver for Dne pharma på en studie av naloksonnespray, og han har fått betalt to reiser mellom Oslo og Trondheim i forbindelse med prosjektet.

BAKGRUNN

Kameratredning med nalokson i nesespray kan forebygge dødsfall ved opioidoverdoser. For å få best mulig opptak av nalokson i nesen må sprøyen gis med et lavt volum med høy medikamentkonsentrasjon. Målet med studien var å undersøke biotilgjengelighet og opptaksmønster for en ny naloksonnespray.

MATERIALE OG METODE

I en åpen, randomisert, toveis fase 1-overkrysningsstudie hos fem friske menn ble nalokson 2 mg (20 mg/ml) i nesespray sammenlignet med 1 mg intravenøst administrert nalokson. Det ble tatt 15 blodprøver over seks timer etter dosering. Legemiddelkonsentrasjonen ble bestemt med væskrokromatografi-tandem-massespektrometri. Farmakokinetiske variabler ble beregnet med ikke-kompartmental teknikk.

RESULTATER

Biotilgjengeligheten for intranasal nalokson var 47 % (minimum–maksimum-verdier 24–66 %). Maksimal konsentrasjon (C_{maks}) var 4,2 (1,5–7,1) ng/ml, og dette ble oppnådd (t_{maks}) etter 16 (5–25) minutter.

FORTOLKNING

Nesesprøyen ga et raskt systemisk opptak med høyere serumkonsentrasjoner enn intravenøs nalokson 10–240 minutter etter inntak. Pilotstudien indikerte at den høykonsentrerte nesesprøyen kan gi en terapeutisk dose nalokson ved én enkelt dusj. Funnene førte til kommersiell videreutvikling av preparatet.

Årlig dør 250–300 nordmenn av opioidoverdoser. I Europa og USA har det vært en stor økning i dødsfall de senere år (1, 2). Opioidoverdose kan gi respirasjonsdepresjon med døden til følge om det ikke gis pustestøtte eller motgiften nalokson. Nalokson har vært tilgjengelig siden 1970-årene og har vært gitt enten intramuskulært eller intravenøst. I retningslinjene for ambulansetjenesten anbefales 0,4–0,8 mg nalokson gitt intramuskulært etterfulgt av 0,4 mg intravenøst ved behov for mer effekt (3, 4).

I juni 2018 fikk en norskutviklet nesespray med nalokson markedsføringstillatelse i 12 europeiske land på indikasjonen reversering av mistenkt opioidoverdose (5). Her beskrives den første av til sammen fem studier av ulike doser og administrasjonsmåter av nalokson som vi har gjennomført på vei fra idé til godkjent preparat.

Naloksonnespray ble i 1990-årene foreslått som alternativ til dagens injeksjonsbehandling (6). Hensikten var å tilrettelegge for kameratredning: utdeling av

nalokson til alle som kan komme til å bevitne opioidoverdoser. Dette er i samsvar med Verdens helseorganisasjon (WHO) sine anbefalinger og har vært et sentralt tiltak i den nasjonale overdosestrategien siden 2014 (7). I begynnelsen fantes kun lavkonsentrerte injeksjonsformuleringer (1 mg/ml, sprayvolum 2 ml) hvor injeksjonsnålen ble byttet med et dusjhode for neseadministrasjon. Naloksonnesespray er også aktuelt for helsepersonell og kan redusere risikoen for stikkuehell.

Nesespray med nalokson har vært brukt uten klinisk testing eller godkjenning fra legemiddelmyndigheter over lang tid i mange land (off label). Studier av improviserte, lavkonsentrerte neseprayløsninger viste som forventet at biotilgjengeligheten var beskjeden, kun 4–11 % (8, 9). Disse sprayene kunne ikke levere en systemisk, terapeutisk dose svarende til 0,4–0,8 mg parenteralt. Bruken har derfor vært omdiskutert (10), men ansett som nødvendig i en situasjon med økende overdosedødsfall. I 2012 inviterte amerikanske myndigheter i samarbeid med farmasøytisk industri til å utvikle nesepreyer som kunne få markedsføringstillatelse for kameratredning (11), og allerede i 2015 ble en naloksonnesespray godkjent i USA. I Europa har det ikke vært lignende offentlige initiativ. I Norge avsto Helsedirektoratet i 2010 en søknad fra Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) om støtte til å utvikle en høykonsentrert naloksonnesespray. Begrunnelsen var at det ikke var kommersiell interesse for et slikt produkt. Bare fire år senere gikk de samme myndighetene inn for bruk av en ikke-godkjent spray i sin overdosestrategi.

NTNU startet innovasjonsprosessen av naloksonnesespray i 2008. Den akademiske formuleringsfarmasøyten Phatsawee Jansook, Universitetet i Bangkok, utviklet en adekvat nesepreyformulering på oppdrag fra NTNU. Professor Thorsteinn Loftsson, Universitetet på Island, understøttet denne prosessen.

Den første studien med friske frivillige av en ny høykonsentrert (20 mg/ml) naloksonnesespray ble gjennomført i 2013. Målet var å undersøke om det var mulig å gi en terapeutisk dose nalokson med en lavvolums (0,1 ml) neseprey. I denne artikkelen vil vi redegjøre for resultatene av pilotstudien og veien mot markedsføringstillatelse av nesepreyen. Dette illustrerer hvordan også mindre akademiske forskningsmiljøer kan lede an i utvikling av nye legemidler.

Metode

Det var en åpen, randomisert toveis fase 1-overkrysningsstudie med fem menn. Studien var godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Sør-Øst C, REKnr 2012/1970) og Statens legemiddelverk (EudraCT nummer 2012-004989-18). Studien ble gjennomført i henhold til god klinisk utøvingspraksis (Good Clinical Practice, GCP), og protokollen ble registrert på clinicaltrials.gov (NCT01939444). Alle deltakerne ga skriftlig, informert samtykke før inklusjon, og de var forsikret gjennom

Legemiddellansvarsforeningen og ble kompensert med 1 500 kroner per forsøksdag.

Friske menn i alderen 18–45 år ble screenet med anamnese, elektokardiogram (EKG) og blodprøver for hemoglobin, kreatinin, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og gammaglutamyltransferase (GT). Deltakere ble ekskludert ved avvikende prøver, legemiddelallergi, mistanke om rusbruk, bruk av faste medisiner, nesesykdom eller tidligere neseoperasjon.

Nesepreyen inneholdt naloksonhydroklorid i konsentrasjonen 20 mg/ml og velkjente tilsetningsstoffer (12). Nesepreyen ble gitt med et engangsprodukt som leverte 0,1 ml per sprayaktivering (Aptar bidose, Aptar Pharma, Louveciennes, Frankrike). Nesepreyene ble produsert av Folkehelseinstituttet (Biofarmasøytisk produksjon) som var sertifisert for god tilvirkningspraksis (Good Manufacturing Practice). Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml ble levert av Sykehusapoteket i Trondheim og brukt som sammenligningspreparat.

I studien ble 2,0 mg intranasal nalokson (IN) sammenlignet med 1,0 mg nalokson gitt intravenøst (IV). Hvert forsøk varte i seks timer, og deltakerne satt de første to timene, men

ambulerte deretter fritt. Alle deltakerne fikk begge behandlingsalternativene med minst 72 timer mellom hver behandling. Behandlingsrekkefølgen var randomisert med digital løsning fra Enhet for anvendt klinisk forskning ved NTNU. To uker etter siste besøk ble det gjennomført oppfølgingsintervju med deltakerne. Studien ble gjennomført på Forskningsposten ved St. Olavs hospital/NTNU i august–oktober 2013.

Det ble tatt 15 blodprøver ved tid = -10, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60, 90, 120, 240 og 360 minutter, hvor nalokson ble administrert på tid = 0. Blodprøvene ble samlet i Vacuette-glass uten gel og fikk koagulere før sentrifugering på 2 200 G. Serum ble fryst i -80 °C til analyse. Bivirkninger ble registrert i henhold til god klinisk utøvningspraksis og nasjonalt lovverk.

Absolutt intranasal biotilgjengelighet var det primære endepunktet. Maksimal konsentrasjon (C_{maks}), tid til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) og sikkerhet var sekundære endepunkter.

Fem personer ble inkludert, færre enn 12 som vanligvis er et minstetall i slike studier. Formålet var å undersøke om formuleringen hadde potensial for videreutvikling og eventuelt danne grunnlag for å beregne hvilke styrker/doser vi skulle gå videre med i påfølgende studier.

Kvantifisering av nalokson ble gjort med væskechromatografi-tandem-massespektrometri (LC-MS/MS). Metoden var validert og er beskrevet i sin helhet tidligere (12).

Serumkonsentrasjoner ble analysert med ikke-kompartmental teknikk. Arealet under kurven til siste måling ved 360 minutter (AUC_{0-t}), halveringstid, C_{maks} og t_{maks} ble regnet ut med WinNonlin versjon 6.4 (Pharsight Corp., USA). Dosekorrigert AUC_{0-t} ble brukt til utregning av biotilgjengelighet. Enkeltp prøver som hadde mer enn dobbelt eller under halvparten av forventet konsentrasjon ble forkastet (2/150 prøver). Deskriptiv statistikk ble gjort med SPSS versjon 23. Med mindre annet blir oppgitt, er data presentert som gjennomsnitt og minimum–maksimum-verdier.

Resultater

Syv menn samtykket til deltakelse i studien. Fem oppfylte inklusjonskriteriene og ble randomisert. Alle fullførte studien. Alder var 23,4 år (21–25), høyde 179,6 cm (175–187) og vekt 73,9 kg (64,0–91,8), kroppsmasseindeks var 22,8 (20,9–26,2).

Absolutt biotilgjengelighet var 47 % (24–66). For to av deltakerne rant en dråpe av nesepøylen ut av nesen rett etter spraying. Biotilgjengeligheten hos disse var henholdsvis 24 % og 53 %. AUC_{0-t} var 264 min*ng/ml for 2,0 mg intranasal og 282 min*ng/ml for intravenøs administrering.

Den maksimale konsentrasjonen etter nesepøylen var 4,2 (1,5–7,1) ng/ml. Tid til maksimal konsentrasjon var 16 (5–25) minutter. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var 80 og 90 minutter for henholdsvis intranasal og intravenøs nalokson (tabell 1).

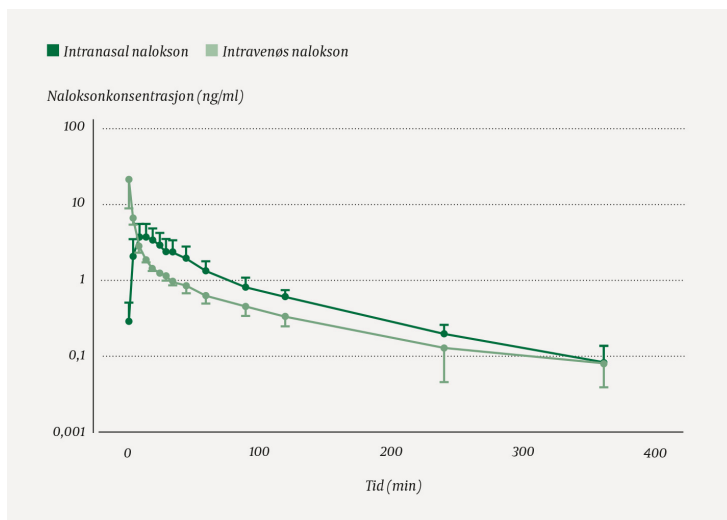
Tabell 1

Farmakokinetiske variabler i friske frivillige etter intranasal og intravenøs administrasjon av nalokson i en åpen, randomisert toveis overkrysningsstudie (N = 5). Data er oppgitt som gjennomsnitt (minimum–maksimum-verdier). C_{maks} = maksimal konsentrasjon, t_{maks} = tid til maksimal konsentrasjon, AUC_{0-t} = arealet under kurven til og med siste måling ved 360 minutter.

Behandling	C_{maks} (ng/ml)	t_{maks} (min)	AUC_{0-t} (min*ng/ml)	Distribusjonsvolum (l)	Clearance (ml/min)	Halveringstid (min)
------------	-----------------------	------------------	----------------------------	---------------------------	-----------------------	------------------------

Behandling	C _{maks} (ng/ml)	t _{maks} (min)	AUC _{0-∞} (min*ng/ml)	Distribusjonsvolum (l)	Clearance (ml/min)	Halveringstid (min)
2,0 mg intranasal nalokson	4,2 (1,5-7,1)	16 (5-25)	264 (150-408)	430 (172-688)	3 615 (2 198-4 431)	80 (50-132)
1,0 mg intravenøs nalokson	22,7 (7,7-49,2)	2,6 (2-5)	282 (211-451)	482 (224-713)	3 656 (2 191-4 623)	90 (66-133)

Intravenøs administrering ga umiddelbart høy naloksonkonsentrasjon som falt raskt. Konsentrasjonen etter neseppray passerte den intravenøse konsentrasjonen etter ti minutter og forble høyere til 240-minuttersprøven (figur 1).



Figur 1 Gjennomsnittlige naloksonserumkonsentrasjoner etter nalokson gitt intravenøst (1,0 mg) og intranasalt (2,0 mg) til friske frivillige (N = 5), med 95 % konfidensintervall.

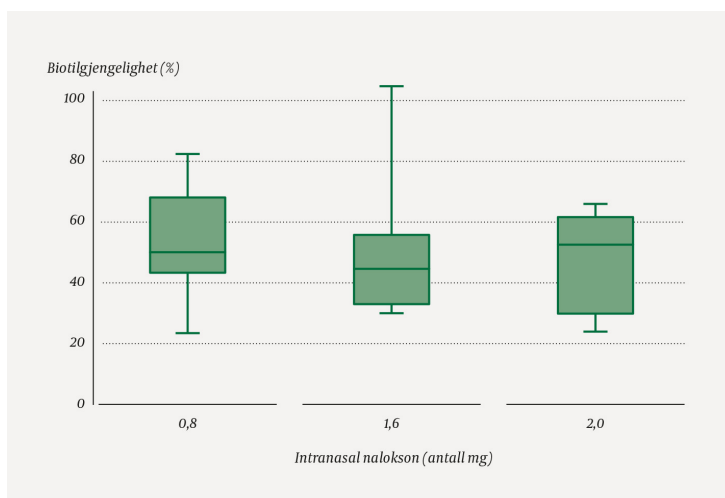
Det ble kun registrert milde smaksopplevelser av nesepøyen. Deltakerne hadde ingen andre bivirkninger.

Diskusjon

Biotilgjengeligheten på knapt 50 % i pilotstudien viste at det var mulig å gi en terapeutisk dose nalokson i 0,1 ml med høykonsentrert nesepøyen. I tillegg var opptaket raskt, med tilstrekkelig høye serumkonsentrasjoner i hele forløpet etter nasal administrasjon. Imidlertid var det behov for å bekrefte funnene i mer omfattende studier. Dosen måtte også justeres for å kunne tilby en spray som kunne tilsvare en intramuskulær dose på 0,4-0,8 mg. Resultatene for sentrale farmakokinetiske variabler ble bekreftet i senere studier.

I formuleringsarbeidet ble det laget fire ulike konsentrasjoner av nesepøyen: 4, 8, 16 og 20 mg/ml. Vi valgte å teste ut den sterkeste løsningen på 20 mg/ml først, da tidligere rapporter om nalokson hadde indikert lav biotilgjengelighet (8). For å bestemme absolutt biotilgjengelighet valgte vi i de første studiene å bruke intravenøs nalokson som komparator, da dette var anbefalt administrasjonsvei i preparatomtalen til nalokson for injeksjon. I senere studier brukte vi intramuskulær nalokson, den mest brukte administrasjonsveien i norsk ambulansetjeneste i dag.

Biotilgjengeligheten på 47 % var betydelig høyere enn tidligere rapportert og tilsvarer 47-54 % biotilgjengelighet i både egne og andres senere studier (12-14). Vi traff således den sentrale tendensen for absolutt biotilgjengelighet godt. Variabiliteten ble undervurdert i pilotstudien, der minimum-maksimum-verdier var 24-66 % (variasjonsbredde 42) versus 23-83 % (variasjonsbredde 60) og 30-105 % (variasjonsbredde 75) for to ulike doser nesepøyen i den påfølgende studien (12). I figur 2 er dette illustrert med kvartilbasert boksplokk. En biotilgjengelighet på ca. 50 % betyr i praksis at dosen må dobles om man skal gi nalokson som nesepøyen i stedet for med injeksjon.



Figur 2 Absolutt biotilgjengelighet for tre ulike doser naloksonsesespray: 0,8 mg ($N = 12$), 1,6 mg ($N = 11$) og 2,0 mg ($N = 5$) i den aktuelle og den påfølgende studien (12). De horisontale linjene midt i boksene viser median, øvre og nedre grense illustrerer øvre og nedre kvartil og ytterpunktene viser minimum- og maksimumsverdier.

Intranasalt og intramuskulært nalokson har en relativ biotilgjengelighet på omtrent 44–54 % hos friske frivillige (13–15). Imidlertid var relativ biotilgjengelighet 75 % hos dem som fikk nalokson under pågående infusjon av opioidet remifentanil (16). Det kan derfor foreligge en farmakokinetisk interaksjon mellom remifentanil og nalokson. Er dette er en generell opioideffekt, og ikke bare spesifikk for remifentanil, vil det kunne ha betydning for dagens godkjenningprosesser for nye naloksonformuleringer ved opioidoverdose.

Vår maksimale konsentrasjon (C_{maks}) var 4,2 ng/ml etter 2 mg nalokson intranasalt. Når samme dose (2 mg) ble gitt med tynn løsning, var C_{maks} 0,5 ng/ml. Vår høykonsentrerte løsning gav altså åtte ganger høyere C_{maks} enn når lik dose ble gitt med en tynn løsning, tilsvarende den som ble brukt i det norske kameratredningsprogrammet inntil nylig (9). Vår C_{maks} var også fire ganger høyere enn standard, regulatorisk sammenligningsdose som er 0,4 mg gitt intramuskulært (C_{maks} 1,1 ng/ml) (17). Dosen på 2 mg er derfor høyere enn det som trengs for at nesepøylen skal være kompatibel med sammenligningsstandarden 0,4 mg intramuskulært.

Intravenøs nalokson gir svært høye konsentrasjoner av nalokson i blodet (22,7 ng/ml). Estimert tid til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) etter intravenøs nalokson var 2,6 minutter i denne studien, mens den for nesepøylen var 16 minutter. I senere studier fant vi noe høyere t_{maks} (18–20 min), sammenlignbart med 15–30 minutter rapportert for andre høykonsentrerte naloksonsesesprayer (12–15) og med t_{maks} på 10–23 minutter rapportert for intramuskulært nalokson (13, 15, 17).

En raskt innsettende høy konsentrasjon av motgift kan være nødvendig hos de få pasientene man ikke kan ventilere. Prisen man betaler er større fare for abstinens. Opioidabstinens er ikke bare en ubehagelig bivirkning, men kan øke risikoen for nye overdoser og kan føre til at pasienter avslår tilbud om oppfølging eller skriver seg ut fra sykehus (18). For å redusere akutt abstinens har man i mange ambulansetjenester skiftet til intramuskulært nalokson som førstevalg og gir intravenøst kun ved behov. Intranasal administrasjon (figur 1) har et serumkonsentrasjonsforløp som ligner det vi ser etter intramuskulært nalokson. Våre senere studier med friske frivillige viste raskt innsettende og kraftig effekt av intravenøst nalokson (1 mg) målt med pupillstørrelse, mens en intramuskulær dose på 0,8 mg ga mindre og langsommere innsettende virkning (16, 19), forenlig med lavere risiko for abstinens.

Det har vært lite oppmerksomhet på naloksons distribusjonsvolum og clearance. Særlig sistnevnte er interessant. Vi bekreftet tidligere rapporterte clearanceverdier på ca. 3 500 ml/min (20, 21), mer enn det dobbelte av leverens maksimale kapasitet. Dette indikerer en omfattende ekstrahepatisk eliminering av nalokson. Hypotetisk sett kan alle organer

som har dokumentert uttrykk av medikamentmetaboliserende enzymer, inklusive neseslimhinnen, være involvert i denne prosessen.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) har anbefalt at nye naloksonprodukter skal oppnå blodkonsentrasjoner som er sammenlignbare med 0,4 mg intramuskulært nalokson, spesielt i de første minuttene etter administrering (11). Vi har ikke sammenlignet dette i denne studien, men vår C_{maks} og t_{maks} samsvarte med det som er funnet for intramuskulært nalokson, noe som ga oss en klar indikasjon på at vi ville kunne utvikle et kommersielt produkt.

Pilotstudien viste at formuleringen kunne gi en serumkonsentrasjon som ikke står tilbake for etablerte administrasjonsmåter. Dette var viktig kunnskap tidlig i forløpet og satte kursen for de påfølgende studiene vi har gjennomført (12, 14, 16, 19). Det som med første øyekast ser ut til å være en beskjeden studie med fem menn, satte i gang en prosess som har ført til fem påfølgende studier. Fra å være en idé på NTNU har vi gått hele veien til markedsføringstillatelse av Ventizolve 1,26 mg nalokson gjennom industrisamarbeid med Dne pharma og Farma Industri. Dette viser at små akademiske miljøer som får finansering og frihet til å drive eksperimentell forskning, kan levere resultater i skarp konkurranse med internasjonal farmasøytisk industri.

HOVEDFUNN

Konsentrert naloksonesespray gjør det mulig å gi en terapeutisk dose motgift med et volum på 0,1 ml

Studien ga et godt grunnlag for å bestemme optimal dose av nalokson i nesepprayform i senere studier

LITTERATUR:

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2016: Trends and Developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. http://www.drugsandalcohol.ie/25579/1/Final_EDR_report.pdf Lest 19.6.2019.
2. Rudd RA, Seth P, David F et al. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1445–52. [PubMed][CrossRef]
3. Oslo universitetssykehus. Tiltaksbok ambulanse. Opiatoverdose.
4. Helse Midt-Norge. Felles retningslinjer ambulanse Midt-Norge: Naloxon.
5. Midling AS. Nå skal norsk neseppray redde liv i tolv land. *Forskning.no* 26.6.2018. <https://web.archive.org/web/20190618103133/https://forskning.no/partner-rus-og-avhengighet-alkohol-og-narkotika/na-skal-norsk-neseppray-redde-liv-i-tolv-land/1192214> Lest 18.6.2019.
6. Strang J, Darke S, Hall W et al. Heroin overdose: the case for take-home naloxone. *BMJ* 1996; 312: 1435–6. [PubMed][CrossRef]
7. Nasjonal overdosestrategi 2014–2017. Ja visst kan du bli rusfri – men først må du overleve. IS-0418. Oslo: Helsedirektoratet, 2014. https://www.regjeringen.no/contentassets/43121155483947d79316af20c68e6d7d/overdosestrategi_230414.pdf Lest 19.6.2019.
8. Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM et al. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 490–6. [PubMed]
9. McDonald R, Danielsson Glende Ø, Dale O et al. International patent applications for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal: Exploratory search and retrieve analysis of the PatentScope database. *Drug alcohol rev* 2018; 37: 205–15.
10. Strang J, McDonald R, Tas B et al. Clinical provision of improvised nasal naloxone without

experimental testing and without regulatory approval: imaginative shortcut or dangerous bypass of essential safety procedures? *Addiction* 2016; 111: 574–82. [PubMed][CrossRef]

11. Hertz S. Naloxone for outpatient use: Data required to support an NDA. U.S. Food and Drug Administration, 2012.
<https://web.archive.org/web/20161024174802/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM300874.pdf> Lest 19.6.2019.
12. Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T et al. Pharmacokinetics of a new, nasal formulation of naloxone. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 555–62. [PubMed][CrossRef]
13. McDonald R, Lorch U, Woodward J et al. Pharmacokinetics of concentrated naloxone nasal spray for opioid overdose reversal: Phase I healthy volunteer study. *Addiction* 2018; 113: 484–93. [PubMed][CrossRef]
14. Skulberg AK, Åsberg A, Khiabani HZ et al. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose—a randomized controlled trial. *Addiction* 2019; 114: 859–67. [PubMed][CrossRef]
15. NARCAN® (naloxone hydrochloride) nasal spray – Prescribing Information, 2017.
<https://web.archive.org/web/20190618112914/https://s3-us-west-2.amazonaws.com/narcan-assets-uswest/NARCAN-Prescribing-Information.pdf> Lest 18.6.2019.
16. Skulberg AK, Tylleskar I, Nilsen T et al. Pharmacokinetics and -dynamics of intramuscular and intranasal naloxone: an explorative study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 873–83. [PubMed][CrossRef]
17. Evzio – Prescribing Information. 2016.
https://web.archive.org/web/20190618114658/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209862lbl.pdf Lest 18.6.2019.
18. Neale J, Strang J. Naloxone—does over-antagonism matter? Evidence of iatrogenic harm after emergency treatment of heroin/opioid overdose. *Addiction* 2015; 110: 1644–52. [PubMed][CrossRef]
19. Tylleskar I, Skulberg AK, Skarra S et al. Pharmacodynamics and arteriovenous difference of intravenous naloxone in healthy volunteers exposed to remifentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1547–53. [PubMed][CrossRef]
20. Yassen A, Olofsen E, van Dorp E et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone : a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 965–80. [PubMed][CrossRef]
21. Olofsen E, van Dorp E, Teppema L et al. Naloxone reversal of morphine- and morphine-6-glucuronide-induced respiratory depression in healthy volunteers: a mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Anesthesiology* 2010; 112: 1417–27. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 23. september 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0162

Mottatt 20.2.2019, første revisjon innsendt 31.5.2019, godkjent 19.6.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no