

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа 15 микрограма суфентанил (sufentanil) (под формата на цитрат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка сублингвална таблетка съдържа 0,074 mg сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

Всяка сублингвална таблетка съдържа 0,013 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

Сублингвалните таблетки Zalviso с диаметър 3 мм са с оранжев цвят, с плоски страни и заоблени ръбове.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zalviso е показан за овладяване на остра умерена до силна следоперативна болка при възрастни пациенти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Zalviso трябва да се прилага само в болнични условия. Zalviso трябва да се предписва единствено от лекари, които имат опит за водене на опиоидна терапия, по-специално по отношение на нежеланите лекарствени реакции на опиоидите, като потискане на дишането (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

Сублингвалните таблетки Zalviso следва да се прилагат от самия пациент, в зависимост от болката, с помощта на устройството за прилагане на Zalviso. Устройството за прилагане на Zalviso е направено така, че да подава по една сублингвална таблетка суфентанил 15 микрограма, според необходимото под контрола на пациента, при минимум 20 минути (интервал на блокиране) между дозите, за период до 72 часа, което е максималната препоръчителна продължителност на лечение. Вижте точка „Начин на приложение“.

### *Старческа възраст*

Не са провеждани специални популационни проучвания с използване на сублингвални таблетки суфентанил при пациенти в старческа възраст. При клинични проучвания приблизително 30 % от включените пациенти са били на възраст между 65 и 75 години. Безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст са подобни на наблюдаваните при по-млади възрастни (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно или бъбречно увреждане*

Не са провеждани специални популационни проучвания с използване на сублингвални таблетки суфентанил при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане. Има само ограничени данни за употребата на суфентанил при такива пациенти. Zalviso трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Zalviso при деца на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Само за сублингвално приложение.

Сублингвалните таблетки Zalviso следва да се прилагат от самия пациент с помощта на устройството за прилагане на Zalviso, което трябва да се задейства от пациента при болка (вж. точка 6.6).

Подадената сублингвална таблетка трябва да се разтвори под езика и не трябва да се разтрошава, дъвче или гълта. Пациентите не трябва да приемат храна или течности и трябва да намалят говоренето до минимум в продължение на 10 минути след всяка доза Zalviso. Максималното количество сублингвален суфентанил, което може да се подаде чрез устройството за прилагане на Zalviso в рамките на един час, е 45 микрограма (3 дози).

В случай на неколккратно максимално използване от пациента, един патрон ще стигне за период от 13 часа и 20 минути. При нужда могат да се използват допълнителни патрони Zalviso.

За инструкции относно настройване и работата с устройството за прилагане на Zalviso преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Значимо потискане на дишането

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Потискане на дишането

Суфентанил може да предизвика потискане на дишането, чиято степен/тежест зависи от дозата. Ефектите на суфентанил върху дишането трябва да се оценяват чрез клинично проследяване, напр. дихателна честота, ниво на седация и кислородна сатурация. С повишен риск са тези пациенти, които имат дихателно увреждане или понижен дихателен резерв. Предизвиканото от суфентанил потискане на дишането може да се неутрализира чрез използване на опиоидни антагонисти. Възможно е да се наложи неколккратно приложение на антагонисти, понеже продължителността на потискането на дишането може да надхвърли продължителността на ефекта на антагониста (вж. точка 4.9).

##### Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

##### Вътречерпно налягане

Суфентанил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, за които има вероятност да са особено чувствителни към церебралните ефекти на задръжката на CO<sub>2</sub>, като тези с данни за повишено вътречерпно налягане или нарушения на съзнанието. Суфентанил може да замъгли клиничната картина при пациенти с травми на главата. Суфентанил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тумори на мозъка.

##### Сърдечносъдови ефекти

Суфентанил може да предизвика брадикардия. Поради това трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предходни или съществуващи брадиаритмии.

Суфентанил може да предизвика хипотония, особено при пациенти с хиповолемия. Трябва да се предприемат адекватни мерки за поддържане на стабилно артериално налягане.

##### Нарушена чернодробна или бъбречна функция

Суфентанил се метаболизира основно в черния дроб и се екскретира с урината и фекалиите. Продължителността на действие може да е удължена при пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане. Има само ограничени данни за употребата на Zalviso при такива пациенти. Пациентите с умерено до тежко чернодробно или тежко бъбречно увреждане трябва да бъдат проследявани внимателно за симптоми на предозиране на суфентанил (вж. точка 4.9).

##### Възможност за злоупотреба и толерантност

Суфентанил крие опасност за злоупотреба. Това трябва да се има предвид при предписване или прилагане на суфентанил, когато има съмнение за повишен риск за неправилна употреба, злоупотреба или отклонения.

Пациентите на хронична опиоидна терапия или с пристрастяване към опиоиди могат да имат нужда от по-високи аналгетични дози от тези, които може да подаде устройството за прилагане на Zalviso.

## Стомашно-чревни ефекти

Суфентанил като  $\mu$ -опиоиден рецепторен агонист може да забави стомашно-чревния мотилитет. По тази причина Zalviso трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от илеус.

Суфентанил като  $\mu$ -опиоиден рецепторен агонист може да причини спазъм на сфинктера на Oddi. По тази причина Zalviso трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със заболяване на жлъчните пътища, включително остър панкреатит.

## Риск от едновременна употреба на седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни вещества

Едновременната употреба на Zalviso и седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни вещества, може да доведе до седация, потискане на дишането, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване с тези седативни лекарствени продукти трябва да бъде ограничено само до пациенти, при които няма алтернативни възможности за лечение. Ако бъде взето решение за предписване на Zalviso едновременно със седативни лекарствени продукти, продължителността на едновременното лечение трябва да е възможно най-малка.

Пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани за признаци и симптоми на потискане на дишането и седация. С оглед на това е силно препоръчително пациентите и болногледачите им да бъдат информирани, за да са наясно с тези симптоми (вижте точка 4.5).

## Други

Преди употреба медицинският специалист трябва да осигури подходящо инструктиране на пациентите за това как да работят с устройството за самостоятелно приложение на таблетките Zalviso според необходимостта от овладяване на следоперативна болка. Само пациенти, които са в състояние да разберат и спазват инструкциите за работа с устройството за прилагане, трябва да използват Zalviso. Медицинският специалист трябва да отчита способността (напр. визуална или когнитивна) на пациента да използва правилно устройството.

## Помощни вещества

Сублингвалните таблетки Zalviso съдържат азо багрилото сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), което може да причини алергични реакции.

Сублингвалните таблетки Zalviso съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Взаимодействие с ензима цитохром P450 3A4

Суфентанил се метаболизира основно чрез човешкия ензим цитохром P450 3A4. Кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, може значително да повиши системната експозиция на сублингвалния суфентанил (повишение на максималните плазмени нива ( $C_{max}$ ) с 19 %, повишение на общата експозиция на активното вещество (AUC) със 77 %) и да удължи времето за достигане на максимална концентрация с 41 %. Подобни ефекти не могат да бъдат изключени и при други мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, ритонавир). Всяка промяна на ефикасността/поносимостта, свързана с повишената експозиция, на практика ще бъде компенсирана чрез промяна в честотата на прилагане (вж. точка 4.2).

### Депресанти на централната нервна система (ЦНС)

Едновременната употреба на депресанти на ЦНС, включително барбитурати, невролептици или други опиоиди, халогенни газове или други неселективни депресанти на ЦНС (напр. алкохол) могат да засилят потискането на дишането.

#### Седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни вещества

Едновременната употреба на опиоиди и седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни вещества, увеличава риска от седация, потискане на дишането, кома и смърт поради допълнителния ефект на потискане на ЦНС. Продължителността на едновременната употреба трябва да бъде ограничена (вижте точка 4.4).

#### Серотонинергични средства

Едновременното приложение на суфентанил със серотонинергично средство, например селективни инхибитори на реџптейка на серотонин (SSRIs), инхибитори на реџптейка на серотонин и норепинефрин (SNRIs) или моноаминооксидазни инхибитори (MAOIs), може да повиши риска от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние. Моноаминооксидазните инхибитори не трябва да се приемат 2 седмици преди или по същото време, по което се приема TRADENAME.

#### Други

Не са проучвани взаимодействията с други продукти за сублингвално приложение или продукти, предназначени да се разтварят/да действат в устната кухина, и едновременното им приложение трябва да се избягва.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на суфентанил при бременни, за да се оценят неговите потенциални вредни ефекти. Засега няма индикации, че употребата на суфентанил по време на бременност повишава риска от вродени аномалии.

Суфентанил преминава през плацентата.

При животни е доказана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Zalviso не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

#### Кърмене

При интравенозно приложение суфентанил се екскретира в кърмата; по тази причина се препоръчва повишено внимание при прилагане на Zalviso при кърмещи жени. Не се препоръчва кърмене по време на приложение на суфентанил, поради риска от опиоидни ефекти или токсичност при кърмачетата/новородените (вж. точка 4.9).

#### Фертилитет

Няма данни за ефектите на суфентанил върху фертилитета при жени или мъже.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Суфентанил повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако усещат сънливост, замаяност или зрителни нарушения по време на приема или след лечението със Zalviso. Пациентите трябва да шофират и работят с машини само ако е минало достатъчно време след последното приложение на Zalviso.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозната нежелана лекарствена реакция на суфентанил е потискане на дишането, което може да доведе до апнея и респираторен арест (вж. точка 4.4).

На базата на комбинираните данни за безопасност от клинични проучвания, гадене и повръщане са най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (честота  $\geq 1/10$ ).

##### Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, установени или при клинични проучвания, или в постмаркетинговия период с други съдържащи суфентанил лекарствени продукти, са обобщени в таблицата по-долу. Честотите се определят като:

Много чести  $\geq 1/10$

Чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$

Нечести  $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$

Редки  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$

Много редки  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност*	Анафилактичен шок
Психични нарушения		Състояние на обърканост	Апатия* Нервност*	
Нарушения на нервната система		Замаяност Главоболие Седация	Сънливост Парестезия Атаксия* Дистония* Хиперрефлексия*	Конвулсии Кома
Нарушения на очите			Нарушения на зрението	Миоза
Сърдечни нарушения		Повишена сърдечна честота	Понижена сърдечна честота*	
Съдови нарушения		Повишено кръвно налягане Понижено кръвно налягане		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Потискане на дишането	Апнея	Респираторен арест
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане	Запек Диспепсия	Сухота в устата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж	Хиперхидроза Обрив Сухота на кожата*	Еритема
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Неволни мускулни спазми Мускулни потрепвания*		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задръжка на урина		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия		Втрисане Астения	Синдром на лекарствена абстиненция

\* вижте „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

След продължителна употреба на други вещества с действие върху  $\mu$ -опиоидните рецептори са наблюдавани симптоми на абстиненция след рязко спиране на лечението.

Някои нежелани лекарствени реакции не са наблюдавани в клиничните изпитвания със Zalviso. Тяхната честота е установена на базата на данни от интравенозно приложение на суфентанил: чести – мускулно потрепване; нечести – свръхчувствителност, апатия, нервност, атаксия, дистония, хиперрефлексия, намалена сърдечна честота и суха кожа.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

### Признаци и симптоми

Предозирането със суфентанил се проявява чрез усилване на фармакологичните му ефекти. В зависимост от индивидуалната чувствителност клиничната картина се определя от степента на потискането на дишането. Тя може да варира от хиповентилация до респираторен арест. Други симптоми, които могат да се проявят, са загуба на съзнание, кома, сърдечносъдов шок и мускулна ригидност.

### Поведение

Поведението при предозиране трябва да се фокусира върху лечението на симптомите на  $\mu$ -опиоидния рецепторен агонизъм, включително прилагането на кислород. Вниманието трябва да е насочено основно към запушването на дихателните пътища и нуждата от асистирана или контролирана вентилация.

В случай на потискане на дишането трябва да се приложи опиоиден антагонист (напр. налоксон). Това не изключва прилагане на по-преки мерки. Трябва да се има пред вид по-кратката продължителност на ефекта на опиоидния антагонист в сравнение със суфентанил. В подобен случай, опиоидният антагонист може да се прилага неколккратно или чрез инфузия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Анестетици, опиоидни анестетици, АТС код: N01AH03

### Механизъм на действие

Суфентанил е синтетичен, мощен опиоид с високо селективно свързване с  $\mu$ -опиоидните рецептори. Суфентанил действа като пълен агонист на  $\mu$ -опиоидните рецептори. Суфентанил не предизвиква освобождаване на хистамин. Всички ефекти на суфентанил могат незабавно и изцяло да бъдат блокирани чрез прилагане на специфични антагонисти като налоксон.

### Основни фармакодинамични ефекти

#### *Аналгезия*

Приема се, че индуцираната от суфентанил аналгезия се медира чрез активиране на  $\mu$ -опиоидните рецептори основно в ЦНС като променя процесите както на перцепция, така и на отговор на болката. При хора силата му е 7 до 10 пъти по-голяма от тази на фентанил и 500 до 1 000 пъти по-голяма от морфин (перорален). Високата липофилност на суфентанил позволява веществото да бъде прилагано сублингвално и да се постига бързо начало на аналгетичния ефект.

## Вторични фармакодинамични ефекти

### *Потискане на дишането*

Суфентанил може да предизвика потискане на дишането (вж. точка 4.4), както и да потисне кашличния рефлекс.

### *Други ефекти върху ЦНС*

Известно е, че високите дози интравенозно приложен суфентанил могат да предизвикат мускулна ригидност, вероятно като резултат от ефект върху субстанция nigra и корпусстриатум. Хипнотичното действие може да се демонстрира чрез промените в ЕЕГ.

### *Стомашно-чревни ефекти*

Аналгетичните плазмени концентрации на суфентанил могат да причинят гадене и повръщане чрез дразнене на хеморецепторната тригерна зона.

Стомашно-чревните ефекти на суфентанил включват понижен мотилитет, намалена секреция и повишен мускулен тонус (до спазми) на сфинктерите на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4).

### *Сърдечносъдови ефекти*

Ниските дози интравенозен суфентанил, свързани с вероятно холинергично и) ефекти, водят до лека брадикардия и леко понижено системно съдово съпротивление без значимо понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Сърдечно-съдовата стабилност е резултат и от минималните ефекти върху предварителния товар на сърцето, сърдечния дебит и кислородната консумация на миокарда. Не са наблюдавани преки ефекти на суфентанил върху миокардната функция.

## Клинична ефикасност и безопасност

### *Аналгезия*

Ефикасността на Zalviso за контролирана от пациента аналгезия е доказана в 3 клинични проучвания фаза III при остра постоперативна ноцицептивна и висцерална болка (следоперативна болка след голяма коремна или ортопедична операция): 2 от проучванията са двойнослепи, плацебо-контролирани (Zalviso N = 430 пациенти; плацебо N = 161 пациенти), а 1 е отворено, контролирано с активно вещество (Zalviso N = 177 пациенти; морфин N = 180 пациенти).

Пациентите са лекувани със Zalviso по схема на прилагане 15 микрограма суфентанил сублингвално при нужда с минимален интервал на блокиране от 20 минути за период от 72 часа.

Превъзходството спрямо плацебо е демонстрирано в плацебо-контролираните проучвания фаза III по отношение на първичната крайна точка – коригирана спрямо времето сума на разликите в интензивността на болката от изходно ниво до 48 часа (sum of pain intensity difference - SPID48;  $P \leq 0,001$ ), и вторичните крайни точки – коригирана спрямо времето SPID ( $P \leq 0,004$ ), общо облекчаване на болката (total pain relief - TOTPAR;  $P \leq 0,004$ ) и общата оценка на пациентите ( $P \leq 0,007$ ) за 24, 48 и 72 часа. При тези проучвания след 48 часа повече от половината от пациентите в групата на лечение със Zalviso са имали значимо отслабване на болката (30 % честота на отговор) (висцерална болка 60 %, ноцицептивна болка 54,9 %).

Значимо по-голям дял от пациентите (78,5 %) оценяват метода за контрол на болката като „добър“ или „отличен“ при Zalviso в сравнение с метода на контролирана от пациента

интравенозна морфинова аналгезия (65,5 %) (първична крайна точка на 48 часа;  $P = 0,007$ ). Пациентите съобщават и в трите проучвания фаза III за клинично значимо облекчаване на болката през първия час от лечението със Zalviso (разлика в силата на болката спрямо изходното ниво и общ отговор на болката  $> 1$  NRS). Приема се също така, че Zalviso е по-лесен за употреба от медицинските специалисти ( $P = 0,017$ ).

Както е доказано в контролираното с активно вещество проучване, средното време между отделните приеми на Zalviso е приблизително два пъти по-дълго в сравнение с контролираната от пациентите аналгезия с интравенозен морфин (приблизително 80 минути в сравнение с 45 минути) през първите 48 часа.

Пациентите, които са лекувани със Zalviso между 48 и 72 часа в трите контролирани проучвания, са използвали широк диапазон от предлаганите 216 дози, средно по 49 дози/пациент (граница 8-153 дози) като болшинството от пациентите (69,7 %) са използвали 24 до 72 дози.

#### *Потискане на дишането*

При някои пациенти в клиничните проучвания, аналгетичните дози Zalviso водят до ефекти на потискане на дишането. При контролираното с активно вещество проучване фаза III, обемът на понижаване на кислородната сатурация е сравним между групите на Zalviso и интравенозен морфин, контролиран от пациента. Установен е обаче статистически значим по-нисък процент пациенти, които получават епизоди на кислородна десатурация след приложение на сублингвални таблетки Zalviso (19,8 %) чрез устройството за прилагане в сравнение с групата на i.v. РСА морфин (30,0 %). Клиничните проучвания са показали, че приложен интравенозно суфентанил причинява по-леко потискане на дишането в сравнение с доза фентанил със същия аналгетичен ефект.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Фармакокинетиката на суфентанил след сублингвално приложение може да се опише като трикомпартиментен модел с абсорбция от първи порядък. Този път на приложение води до висока абсолютна бионаличност чрез избягване на чревния метаболизъм и метаболизма чрез ензима 3A4, при първо преминаване през черния дроб .

Средната абсолютна бионаличност след еднократно сублингвално приложение на Zalviso в сравнение с едноминутна интравенозна инфузия на 15 микрограма суфентанил е 59 %. Това се сравнява със значително по-ниската бионаличност – 9 % след перорален прием (поглъщане). В клинични проучвания при многократно приложение бионаличността спада до 37,6 %.

При проучване за букално приложение се доказва повишена бионаличност до 78 %, когато таблетките се поставят пред долните фронтални зъби.

Максимална концентрация на суфентанил се постига приблизително 50 минути след прилагане на единична доза; това време се скъсява с около 20 минути при многократно прилагане. Когато Zalviso се прилага на всеки 20 минути, плазмена концентрация в стационарно състояние се постига след 13 дози.

### Разпределение

Централният обем на разпределение след интравенозно приложение на суфентанил е приблизително 14 литра, а обемът на разпределение в стационарно състояние е приблизително 350 литра.

## Биотрансформация

Биотрансформацията се осъществява основно в черния дроб и тънкото черво. При хора, суфентанил основно се метаболизира чрез ензимната система цитохром P450 3A4 (вж. точка 4.5). Суфентанил се метаболизира бързо до няколко неактивни метаболита, като основните пътища на елиминиране са окислително N- и O-деалкилиране.

## Елиминиране

Общият плазмен клирънс след еднократно интравенозно приложение е около 917 l/мин. Приблизително 80 % от приложената интравенозно доза суфентанил се екскретира в рамките на 24 часа. Само 2 % от дозата се екскретират в непроменена форма. Клирънсът не се влияе от расата, пола, параметрите на бъбречната функция, параметрите на чернодробната функция или едновременния прием на субстрати на CYP3A4.

Клинично значимите плазмени нива до голяма степен се определят от времето, необходимо за спадане на плазмените концентрации на суфентанил от  $C_{max}$  до 50 % от  $C_{max}$  след спиране на приложението (context sensitive half-time -  $CST_{1/2}$ ), а не толкова от терминалния полуживот. След единична доза, медианата на  $CST_{1/2}$  е 2,2 часа, нараствайки до стойност на медианата 2,5 часа след многократно приложение: по този начин сублингвалният път на приложение значително удължава продължителността на действието спрямо интравенозно приложение на суфентанил ( $CST_{1/2}$  от 0,14 часа). Наблюдавани са сходни стойности на  $CST_{1/2}$  след еднократно и след многократно приложение, което показва, че съществува предсказуема и съпоставима продължителност на действието след многократно приложение на сублингвалната таблетка. След еднократно приложение на сублингвална таблетка от 15 микрограма суфентанил, се наблюдава среден терминален полуживот в диапазона от 6 до 10 часа. След многократно приложение, се определя по-продължителен терминален полуживот до 18 часа, поради по-високите плазмени концентрации на суфентанил, постигнати след многократно приложение, и поради възможността за количествено определяне на тези концентрации за продължителен период от време.

## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

При популационен фармакокинетичен анализ на плазмените концентрации на суфентанил след употреба на Zalviso при пациенти и здрави доброволци (N = 700), който е включвал 75 пациенти с умерено и 7 пациенти с тежко бъбречно увреждане, не се установява бъбречната функция да представлява значима ковариата по отношение на клирънса. Но поради ограничения брой на проучените пациенти с тежко бъбречно увреждане, Zalviso трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

### *Чернодробно увреждане*

На базата на популационния фармакокинетичен анализ за Zalviso при пациенти и здрави доброволци (N = 700), който е включвал 13 пациенти с умерено и 6 пациенти с тежко чернодробно увреждане, не се установява чернодробната функция да представлява значим фактор за клирънса. Поради ограничения брой пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, не може да се установи потенциален ефект на чернодробната дисфункция като ковариата по отношение на клирънса. По тази причина Zalviso трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

## *Педиатрична популация*

Няма фармакокинетични данни за Zalviso при педиатрични пациенти. Съществуват ограничени фармакокинетични данни при деца след интравенозно приложение на суфентанил.

## *Старческа възраст*

Не са провеждани специални популационни проучвания със Zalviso при пациенти в старческа възраст. Фармакокинетичните данни от интравенозно приложение на суфентанил не показват разлики в зависимост от възрастта. В рамките на плацебо-контролирани проучвания фаза 3 приблизително 20 % от включените пациенти са били в старческа възраст ( $\geq 75$  годишна възраст) и приблизително 30 % от включените пациенти са били на възраст 65 до 75 години. Популационният фармакокинетичен анализ показва ефект на възрастта с 27 % спад на клирънса при пациенти в старческа възраст (над 65 години). Тъй като свързаният с възрастта спад е по-малък от наблюдаваната интериндивидуална вариабилност – 30-40 % за параметрите на експозиция на суфентанил, приема се, че ефектът няма клинично значение, особено като се има предвид, че Zalviso се използва само „при нужда“.

## Популационни фармакокинетични характеристики

Когато пациентите сами се титрират до аналгетичен ефект със Zalviso, плазмените концентрации на суфентанил са средно 60-100 pg/ml в хода на два дни употреба, без да има ефект на базата на възраст или индекс на телесната маса (body mass index - BMI), или леко до умерено бързачно или чернодробно увреждане.

## Пациенти с BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>

Популационният фармакокинетичен анализ с BMI като ковариата показва, че пациентите с BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> изискват по-често прилагане.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Токсичност при многократно прилагане

Установено е, че суфентанил индуцира подобни на опиоидните ефекти при множество лабораторни животни (кучета, плъхове, морски свинчета, хамстери) при дози, по-високи от тези за аналгезия, и при две проучвания с многократно прилагане на сублингвални таблетки суфентанил, прилагани букално при златисти (сирийски) хамстери.

### Репродуктивна токсичност

Суфентанил не е тератогенен при плъхове и зайци. Суфентанил причинява ембриолеталитет при плъхове и зайци, третирани 10-30 дни по време на бременност с 2,5 пъти максималната доза при хора чрез интравенозно приложение. Ембриолеталният ефект се счита за вторичен на токсичността за майката.

Не се наблюдават отрицателни ефекти в друго проучване при плъхове, третирани с 20 пъти максималната доза при хора в периода на органогенезата. Предклинични ефекти се наблюдават само след приложение на дози, значително над максималната доза при хора, които имат малко значение за клиничната употреба.

## Мутагенност

Тестът на Ames не показва мутагенен ефект на суфентанил. При микронуклеарния тест при женски плъхове, единични интравенозни дози суфентанил до 80 µg/kg (приблизително 2,5 пъти максималната интравенозна доза при хора) не са довели до структурни хромозомни мутации.

## Карциногенност

Не са провеждани проучвания за карциногенност със суфентанил.

## Локална поносимост

Проведени са две проучвания за локална поносимост в торбичката в бузата на хамстер със сублингвални таблетки суфентанил. От тези проучвания се стига до заключението, че сублингвалните таблетки Zalviso нямат или имат минимален потенциал за локално дразнене.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)  
Калциев хидрогенфосфат  
Хипромелоза  
Кроскармелоза натрий  
Стеаринова киселина  
Магнезиев стеарат  
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Zalviso се предлага в поликарбонатен патрон. Всеки патрон съдържа по 40 сублингвални таблетки и е опакован в саше от полиестерен филм/LDPE/алуминиево фолио/LDPE, с кислороден абсорбер. Zalviso се предлага в опаковки по 1, 10 и 20 патрона, и групови опаковки, съдържащи 40 (2 опаковки по 20), 60 (3 опаковки по 20) и 100 (5 опаковки по 20) патрона, еквивалентни съответно на 40, 400, 800, 1 600, 2 400 и 4 000 сублингвални таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Патронът трябва да се използва само с устройството за прилагане на Zalviso, което включва контролер и диспенсер, за да се гарантира правилното използване на системата.

След изваждане от сашето, патронът трябва незабавно да се постави в устройството за прилагане на Zalviso.

Устройството трябва да се използва в съответствие с препоръките в информационния материал, предоставен от производителя.

Трябва стриктно да се спазват инструкциите за настройване на устройството за прилагане на Zalviso от медицинските специалисти.

Устройството за прилагане на Zalviso не трябва да се използва, ако някой от компонентите му е видимо повреден.

Напълно зареденото устройство за прилагане на Zalviso ще работи без презареждане до 72 часа.

След преустановяване на лечението медицинският специалист трябва да отстрани патрона от устройството и всички неизползвани или не до край изпразнени патрони трябва да се изхвърлят от медицинския специалист в съответствие с местните закони и изисквания за веществата под контрол. Всякакви други отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с правилата на болничното заведение и местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Германия  
Тел.: +49 89 89 3119 22

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1042/001  
EU/1/15/1042/002  
EU/1/15/1042/003  
EU/1/15/1042/004  
EU/1/15/1042/005  
EU/1/15/1042/006

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2015  
Дата на последно подновяване: 24 септември 2020

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по специално и ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Zalviso във всяка държава членка, притежателят на разрешителното за употреба (ПУР) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на програмата за обучение, включително комуникационни медии, условията на разпространение, както и всички други аспекти на програмата.

ПУР трябва гарантира, че след обсъждане и съгласуване с националния компетентен орган във всяка държава членка, където Zalviso се пуска на пазара, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват Zalviso, са информирани чрез уведомително писмо, че имат достъп до/предоставени са им следните материали:

- кратка характеристика на продукта (КХП) и листовка;

- обучителни материали за медицинските специалисти.

**Обучителният материал** трябва да съдържа следните ключови послания:

- информация за показанието и начина за правилен подбор на пациентите;
- Zalviso да се използва съгласно указанията в КХП, за да се гарантира правилна употреба и свеждане на риска до минимум.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА за 1, 10 и 20 патрона**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки  
Суфентанил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка сублингвална таблетка съдържа 15 микрограма суфентанил (под формата на цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 патрон по 40 сублингвални таблетки  
10 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки  
20 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Сублингвално приложение  
Да се използва само с устройството за прилагане на Zalviso.  
След изваждане от сашето, поставете незабавно в устройството за прилагане на Zalviso.  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не гълтайте таблетката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1042/001 1 патрон по 40 сублингвални таблетки  
EU/1/15/1042/002 10 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки  
EU/1/15/1042/003 20 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки  
Суфентанил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка сублингвална таблетка съдържа 15 микрограма суфентанил (под формата на цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

800 сублингвални таблетки (20 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки) Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Сублингвално приложение.  
Да се използва само с устройството за прилагане на Zalviso.  
След изваждане от сашето, поставете незабавно в устройството за прилагане на Zalviso.  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не гълтайте таблетката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С BLUE BOX)  
САМО ЗА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки  
Суфентанил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка сублингвална таблетка съдържа 15 микрограма суфентанил (под формата на цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 1 600 сублингвални таблетки [40 (2 опаковки по 20) патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки)  
Групова опаковка: 2400 сублингвални таблетки [60 (3 опаковки по 20) патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки)  
Групова опаковка: 4000 сублингвални таблетки [100 (5 опаковки по 20) патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Сублингвално приложение.  
Да се използва само с устройството за прилагане на Zalviso.  
След изваждане от сашето, поставете незабавно в устройството за прилагане на Zalviso.  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не гълтайте таблетката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1042/004 2 x 20 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки  
EU/1/15/1042/005 3 x 20 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки  
EU/1/15/1042/006 5 x 20 патрона, всеки по 40 сублингвални таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**САШЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки  
Суфентанил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка сублингвална таблетка съдържа 15 микрограма суфентанил (под формата на цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 патрон по 40 сублингвални таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Сублингвално приложение.  
Да се използва само с устройството за прилагане на Zalviso.  
След изваждане от сашето, поставете незабавно в устройството за прилагане на Zalviso.  
Не разтрошавайте, не дъвчете и не гълтайте таблетката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Годен до: вижте страница 1  
Годен до: вижте от обратната страна

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида  
Партида вижте страница 1  
Партида вижте от обратната страна

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПАТРОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки  
Суфентанил  
Сублингвално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

40 сублингвални таблетки

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Zalviso 15 микрограма сублингвални таблетки Суфентанил

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zalviso и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zalviso
3. Как да приемате Zalviso
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zalviso
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zalviso и за какво се използва

Активното вещество на Zalviso е суфентанил, който спада към група силни болкоуспокояващи лекарства, наречени опиоиди.

Zalviso се използва за лечение на остра умерена до силна болка след операция при възрастни.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zalviso

##### Не приемайте Zalviso

- ако сте алергични към суфентанил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежки проблеми с дишането.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Zalviso.

Преди лечението информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- страдате от заболяване, което влияе на дишането Ви (като астма, хрипове или задух). По време на лечението Вашият лекар или медицинска сестра ще проверява Вашето дишане, тъй като Zalviso може да повлияе на дишането Ви.
- имате травма на главата или тумор на мозъка;
- имате проблеми със сърцето и кръвообращението, особено бавен ритъм, неравномерна сърдечна дейност, нисък обем на кръвта или ниско кръвно налягане;
- имате умерени до тежки проблеми с черния дроб или тежки проблеми с бъбреците, понеже тези органи оказват влияние върху начина, по който организмът Ви разгражда и елиминира лекарството;
- имате анамнеза за злоупотреба с лекарства или алкохол;
- използвате редовно предписано Ви опиоидно лекарство (напр. кодеин, фентанил, хидроморфин, оксикодон)
- имате лениви черва;

- имате заболяване на жлъчния мехур или панкреаса.

#### Дихателни нарушения по време на сън

Zalviso съдържа активно вещество, което принадлежи към групата на опиоидите. Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, например централна сънна апнея (плитко дишане/временно спиране на дишането по време на сън) и нощна хипоксемия (ниско ниво на кислород в кръвта).

Рискът от поява на централна сънна апнея зависи от дозата на опиоидите. Вашият лекар може да намали общата доза опиоиди, които приемате, ако страдате от централна сънна апнея.

#### **Деца и юноши**

Zalviso не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години.

#### **Други лекарства и Zalviso**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. По-конкретно, информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- Всякакви лекарства, които могат да имат ефект върху начина, по който организмът Ви разгражда Zalviso, например кетоконазол, който се използва за лечение на гъбични инфекции.
- Всякакви лекарства за лечение на тревожност, успокоителни или други опиоидни лекарства, понеже те могат да повишат риска за тежки проблеми с дишането.
- Лекарства за лечение на депресия, познати като моноаминоксидазни инхибитори (МАОИ). Тези лекарства не трябва да се приемат 2 седмици преди или по същото време, по което се приема Zalviso.
- Лекарства за лечение на депресия, познати като селективни инхибитори на реуптейка на серотонин (SSRIs) и инхибитори на реуптейка на серотонин и норепинефрин (SNRIs). Не се препоръчва употребата на тези лекарства по същото време, по което се употребява Zalviso.
- Други лекарства, които се приемат сублингвално (лекарства, които се поставят под езика, където се разтварят) или лекарства, които се разтварят или действат в устата (напр. нистатин, течност или пастили, които държите в устата за лечение на гъбични инфекции), понеже не е проучено влиянието им върху Zalviso.

Едновременната употреба на Zalviso и седативни лекарства, като бензодиазепини или сродни вещества, увеличава риска от сънливост, затруднено дишане (потискане на дишането), кома и може да бъде животозастрашаваща. Поради това трябва да се обмисля едновременна употреба само когато няма други възможности за лечение.

Ако обаче лекарят Ви предпише Zalviso заедно със седативни лекарства, той трябва да ограничи продължителността на едновременното лечение.

Моля, кажете на лекаря си за всички седативни лекарства, които приемате, и стриктно спазвайте препоръките му за дозиране. Може да е полезно да информирате приятели или роднини, така че да са наясно с посочените по-горе признаци и симптоми. Свържете се с лекаря си, когато получите такива симптоми.

#### **Zalviso с алкохол**

Не пийте алкохол, докато използвате Zalviso. Това може да повиши риска от поява на тежки проблеми с дишането.

#### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Zalviso не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Суфентанил преминава в кърмата и може да причини нежелани лекарствени реакции при кърмачето. Кърмене не се препоръчва, когато се приема Zalviso.

### **Шофиране и работа с машини**

Zalviso повлиява способността Ви да шофирате и работите с машини, понеже може да причини сънливост, замаяност или зрителни нарушения. Не трябва да шофирате и да работите с машини, ако забележите някой от тези симптоми, докато сте на лечение със Zalviso. Трябва да шофирате и работите с машини само ако е минало достатъчно време след приема на последната доза Zalviso.

### **Zalviso съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)**

Zalviso съдържа оцветителя сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), който може да причини алергични реакции.

### **Zalviso съдържа натрий**

Zalviso съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Zalviso**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Преди да започнете да използвате Zalviso, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате устройството за прилагане на Zalviso. След това ще можете да приемате по една таблетка за успокояване на болката при нужда. Спазвайте стриктно инструкциите. Ако не сте разбрали напълно инструкциите или не сте сигурни как да работите правилно с устройството за прилагане, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра.

Сублингвалните таблетки се приемат с помощта на устройство за прилагане на Zalviso, което подава единична доза при активиране. След като получите доза няма да можете да получите друга доза в продължение на 20 минути и няма да можете да приемате повече от 3 дози за един час.

Устройството действа 3 дни (72 часа), което е и максималната препоръчителна продължителност на Вашето лечение.

Zalviso се поставя под езика с помощта на устройството за прилагане Zalviso. Можете да контролирате лечението си и трябва да активирате устройството само когато имате нужда от облекчаване на болката.

Таблетките се разтварят под езика и не трябва да се разтрошават, дъвчат или гълтат. Не трябва да приемате храна или течности и трябва да говорите, колкото може по-малко в продължение на 10 минути след всяка доза.

Zalviso трябва да се приема само в болнични условия. Той се предписва само от лекари, които имат опит в използването на мощни болкоуспокояващи като Zalviso и познават ефектите, които могат да настъпят при Вас, особено върху дишането (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ по-горе).

Не използвате устройството, ако някой от компонентите му е видимо повреден.

След лечението, медицинският персонал ще вземе устройството за прилагане на Zalviso и съответно ще изхвърли всички неизползвани таблетки. Устройството е конструирано така, че да не можете да го отворите.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Zalviso**

Устройството за прилагане ще Ви кара да чакате по 20 минути между отделните дози, с цел да се избегне прием на повече от необходимото количество Zalviso. Симптомите на предозиране включват тежки проблеми с дишането като забавено и плитко дишане, загуба на съзнание, прекалено ниско кръвно налягане, колапс и мускулна ригидност. Ако се появят такива симптоми, незабавно информирайте лекаря или медицинската сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции са тежки проблеми с дишането, като забавено и плитко дишане, които може да доведат дори до спиране на дишането и невъзможност за дишане. Ако забележите появата на някоя от описаните по-горе нежелани реакции, спрете приема на Zalviso и незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра.

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души): гадене, повръщане, треска.

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души): обърканост, замаяност, главоболие, сънливост, ускорен сърдечен пулс, високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане, запек, лошо храносмилане, сърбеж по кожата, неволеви мускулни спазми, мускулно потрепване, трудно уриниране.

**Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души): алергични реакции, липса на интерес или емоции, нервност, сънливост, необичайни усещания по кожата, нарушена координация на движенията, мускулни контракции, засилване на рефлексите, нарушения на зрението, забавена сърдечна честота, сухота в устата, прекомерно потене, обрив, сухота на кожата, втрисане, слабост.

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): тежки алергични реакции (анафилактичен шок), конвулсии (припадъци), кома, стеснени зеници, зачервяване на кожата, синдром на абстиненция.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Zalviso**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до:“.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Zalviso**

- Активното вещество е суфентанил. Всяка сублингвална таблетка съдържа 15 микрограма суфентанил (под формата на цитрат).
- Другите съставки са манитол (E421), калциев хидрогенфосфат, хипромелоза, кроскармелоза натрий, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, сънсет жълто FCF, алуминиев лак (E110) (вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Zalviso“)

### **Как изглежда Zalviso и какво съдържа опаковката**

Сублингвалните таблетки Zalviso са оранжеви на цвят таблетки с плоски страни и заоблени ръбове. Сублингвалните таблетки имат диаметър 3 mm.

Сублингвалните таблетки се доставят в патрони; всеки патрон съдържа 40 сублингвални таблетки. Отделният патрон е опакован в саше, съдържащо кислороден абсорбер. Сублингвалните таблетки Zalviso се предлагат в опаковки по 1, 10 и 20 патрона и групови опаковки, съдържащи 40 (2 опаковки по 20), 60 (3 опаковки по 20) и 100 (5 опаковки по 20) патрона, еквивалентни съответно на 40, 400, 800, 1 600, 2 400 и 4 000 сублингвални таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstr. 35  
80339 München  
Германия  
Тел.: +49 - 89-893 119 22  
Факс: +49 - 89-893 119 20  
Имейл: edgar.fenzl@fgk-rs.com

### **Производител**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Германия  
Тел.: +49-241-369-0

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.