

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver sublingual resoriblet indeholder 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,074 mg sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,013 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Resoriblet, sublingual.

Zalviso sublinguale resoribletter, 3 mm i diameter, er orangefarvede resoribletter med flad overside og afrundede kanter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zalviso er indiceret til behandling af akutte, moderate til svære postoperative smerter hos voksne patienter.

4.2 Dosering og administration

Zalviso må kun administreres i hospitalsregie. Zalviso må kun ordineres af læger, der er erfarne og træned i håndteringen af opioid terapi, især opioide bivirkninger, f.eks. respirationsdepression (se afsnit 4.4).

Dosering

Patienten skal ved smerter egenadministrere Zalviso sublinguale resoribletter med Zalviso doseringsudstyr. Zalviso doseringsudstyr er designet til at administrere en enkelt 15 mikrogram sufentanil sublingual resoriblet på patientkontrolleret basis efter behov, med minimum 20 minutter (låst interval) mellem doserne, over en periode på 72 timer, som er den maksimale, anbefalede behandlingsvarighed. Se afsnit "Administration".

Ældre

Der er ikke gennemført særlige populationsstudier med sufentanil sublinguale resoribletter hos ældre. I kliniske forsøg var cirka 30 % af de inkluderede patienter i alderen 65-75 år. Sikkerhed og effekt hos ældre patienter var på samme niveau som observeret hos yngre voksne (se pkt. 5.2).

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er ikke gennemført særlige populationsstudier med sufentanil sublinguale resoribletter hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Der foreligger kun begrænsede data om brugen af

sufentanil hos sådanne patienter. Zalviso skal administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat lever- eller nyrefunktion (se afsnit 4.4).

Pædiatrisk population

Zalvisos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til sublingual anvendelse.

Zalviso sublinguale resoribletter skal egenadministreres med Zalviso doseringsudstyr, som kun må aktiveres af patienten som respons på smerte (se pkt. 6.6).

Den dispenserede sublinguale resoriblet skal opløses under tungen og må ikke knuses, tygges eller synkes. Patienter bør ikke spise eller drikke og tale så lidt som muligt i 10 minutter efter hver dosis Zalviso.

Den maksimale mængde sublingual sufentanil, der kan administreres via Zalviso doseringsudstyr i en time, er 45 mikrogram (3 doser).

Ved gentagen maksimal brug holder en patron i 13 timer og 20 minutter. Yderligere Zalviso-patroner kan anvendes ved behov.

Se pkt. 6.6 for instruktioner i opsætning og håndtering af Zalviso doseringsudstyr før administration.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmmet respiration

Sufentanil kan forårsage dosisafhængig respirationshæmning. Sufentanils respiratoriske virkning bør evalueres med klinisk overvågning, f.eks. åndedræts hastighed, sedationsniveau og iltmætning. Patienter med nedsat respirationsfunktion eller respiratorisk reserve har højere risiko. Hæmmet respiration forårsaget af sufentanil er reversibelt med opioidantagonister. Det kan være nødvendigt at gentage administration af antagonister, da den hæmmede respiration kan vare længere end antagonistens virkning (se pkt. 4.9).

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Overvej at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

Intrakranielt tryk

Sufentanil bør anvendes med forsigtighed af patienter, som kan være særligt modtagelige for cerebrale virkninger af CO₂-retention. Det gælder f.eks. patienter med tegn på forhøjet intrakranielt tryk eller påvirket bevidsthed. Sufentanil kan bevirke, at det kliniske forløb for en patient med kranietraume bliver uklart. Sufentanil bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hjernetumorer.

Kardiovaskulær virkning

Sufentanil kan forårsage bradykardi. Det bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere eller eksisterende bradyarytmier.

Sufentanil kan forårsage hypotension, særligt hos hypovolæmiske patienter. Der bør tages relevante forholdsregler for at opretholde et stabilt, arterielt tryk.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Sufentanil metaboliseres primært i leveren og udskilles i urin og fæces. Aktivitetens varighed kan være forlænget hos patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion. Der foreligger kun begrænsede data om brugen af Zalviso hos sådanne patienter. Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion eller svært nedsat nyrefunktion skal nøje overvåges for symptomer på en overdosis af sufentanil (se pkt. 4.9).

Misbrugspotentiale og tolerance

Sufentanil har potentiale for misbrug. Dette bør tages i betragtning ved ordination eller administration af sufentanil, hvor der er mistanke om øget risiko for misbrug eller anvendelse på anden måde end den foreskrevne.

Patienter, der får kronisk, opioid terapi eller er opiumafhængige, kan have behov for højere analgetiske doser, end Zalviso doseringsudstyret kan administrere.

Gastrointestinale virkninger

Sufentanil kan som μ -opioid receptoragonist nedsætte den gastrointestinale motilitet. Derfor bør Zalviso anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for ileus.

Sufentanil kan som μ -opioid receptoragonist forårsage spasme i sfincter Oddi. Derfor bør Zalviso anvendes med forsigtighed hos patienter med galdevejssygdom, herunder akut pancreatitis.

Risiko forbundet med samtidig brug af sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer.

Samtidig brug af Zalviso og sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer, kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici bør samtidig ordination af disse sedativa forbeholdes patienter, som ikke har alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttet at ordinere Zalviso samtidig med sedativa, skal varigheden af den samtidige behandling være så kort som muligt. Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienter og omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Andet

Før brug skal sundhedspersonalet sikre, at patienterne er korrekt instrueret i betjening af Zalviso doseringsudstyr til egenadministration af resoribletter efter behov for at håndtere postoperative smerter. Kun patienter, som kan forstå og følge instruktionerne til betjening af doseringsudstyret, bør bruge Zalviso. Sundhedspersonalet bør tage patientens evne (f.eks. visuel eller kognitiv) til at betjene udstyret med i betragtning.

Hjælpestoffer

Zalviso sublinguale resoribletter indeholder azo-farvestoffet sunset yellow FCF aluminium lake (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

Zalviso sublinguale resoribletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. lægemidlet er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion med cytokrom P450-3A4-enzym

Sufentanil metaboliseres primært af det humane cytokrom P450-3A4-enzym. Ketoconazol, en potent CYP3A4-inhibitor, kan signifikant øge den systemiske eksponering for sublingual sufentanil (maksimal stigning i plasmaniveauer (C_{max}) på 19 %, samlet 77 % øget eksponering for det aktive stof (AUC) og forlænge tiden til maksimal koncentration med 41 %. Lignende virkninger med andre potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. itraconazol, ritonavir) kan ikke udelukkes. Eventuelle ændringer i effekt/tolerabilitet, der er forbundet med øget eksponering, vil i praksis blive kompenseret ved en ændring i doseringsfrekvensen (se pkt. 4.2).

Sedativa

Samtidig brug af sedativa, herunder barbiturater, neuroleptika eller andre opioider, halogengasser eller andre ikke-selektive sedativa (f.eks. alkohol) kan forstærke en hæmmet respiration.

Sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer

Samtidig brug af Zalviso med sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald på grund af den additive CNS-hæmmende virkning. Varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Serotonerge midler

Samtidig administration af sufentanil og et serotonergt middel som f.eks. selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalinin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er) kan øge risikoen for serotonin syndrom, som er en potentielt livstruende tilstand. Monoaminoxidase-hæmmere må ikke tages i 2 uger før eller samtidig med, at der gives Zalviso.

Andet

Interaktion med andre sublinguallt administrerede produkter eller produkter, der er beregnet til at opløses/etablere en effekt i mundhulen, er ikke undersøgt, og samtidig administration bør undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun utilstrækkelige data om brugen af sufentanil under human graviditet til at vurdere potentielle, skadelige virkninger. Der er til i dag ingen indikationer på, at anvendelsen af sufentanil under graviditet øger risikoen for medfødte abnormiteter.

Sufentanil krydser placenta.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Zalviso bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

Amning

Sufentanil udskilles i human mælk, når det gives intravenøst. Derfor bør der udvises forsigtighed, når Zalviso administreres til ammende kvinder. Det anbefales at undlade at amme under behandling med sufentanil på grund af risiko for opioid virkning eller toksicitet hos den ammede nyfødte/spædbarnet (se pkt. 4.9).

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af sufentanil på fertiliteten hos kvinder eller mænd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sufentanil påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever somnolens, svimmelhed eller synsforstyrrelser, mens de tager eller efter behandling med Zalviso. Patienter bør kun føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis der er forløbet tilstrækkelig tid efter seneste indgivelse af Zalviso.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den alvorligste bivirkning af sufentanil er hæmmet respiration, der potentielt kan føre til apnø og åndedrætsstop (se pkt. 4.4).

Baseret på de kombinerede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier var kvalme og opkastning de hyppigst rapporterede bivirkninger (hyppighed $\geq 1/10$).

Liste over bivirkninger

Bivirkninger, påvist enten under kliniske studier eller efter markedsføringen med andre lægemidler, der indeholder sufentanil, er opsummeret i skemaet nedenfor. Hyppigheden er defineret som følger:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjælden	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden	$< 1/10.000$
Ikke kendt	Kan ikke estimeres ud fra eksisterende data

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet			Overfølsomhed*	Anafylaktisk shock
Psykiske forstyrrelser		Konfusion	Apati* Nervøsitet*	
Nervesystemet		Svimmelhed Hovedpine Sedation	Somnolens Paræstesi Ataksi* Dystoni* Hyperrefleksi*	Kramper Koma
Øjne			Synsforstyrrelser	Miose
Hjerte		Øget hjerterytme	Nedsat hjerterytme*	
Vaskulære sygdomme		Forhøjet blodtryk Nedsat blodtryk		
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmmet respiration	Apnø	Andedrætsstop
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning	Konstipation Dyspepsi	Mundtørhed	
Hud og subkutane væv		Pruritus	Hyperhidrose Udslæt Tør hud*	Erythem
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer Muskeltrækninger*		
Nyrer og urinveje		Urinretention		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi		Kulderystelser Asteni	Abstinenssyndrom

* se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter længere tids anvendelse af andre stoffer med μ -opioid receptor-aktivitet sås abstinenssymptomer efter brat seponering af behandlingen.

Nogle bivirkninger blev ikke observeret i de kliniske forsøg med Zalviso. Deres hyppigheder blev bestemt ud fra data fra intravenøs administration af sufentanil: almindelig – muskeltrækninger; ikke almindelig – overfølsomhed, apati, nervøsitet, ataksi, dystoni, hyperrefleksi, nedsat hjerterytme og tør hud.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Symptomerne på overdosering af sufentanil er en forstærkning af den farmakologiske virkning. Afhængigt af den enkelte patients sensitivitet afgøres det kliniske billede af graden af hæmmet respiration. Det kan være fra hypoventilation til åndedrætsstop. Andre symptomer, der kan forekomme, er bevidstløshed, koma, kardiovaskulært shock og muskelstivhed.

Håndtering

Håndtering af en overdosis bør fokusere på behandling af symptomer på μ -opioid receptoragonisme, herunder administration af ilt. Det primære fokus bør være på eventuel obstruktion af luftveje og nødvendigheden af assisteret eller kontrolleret ventilation.

En opiat-antagonist (f.eks. naloxon) bør gives i tilfælde af hæmmet respiration. Dette udelukker ikke mere direkte forholdsregler. Opiat-antagonistens kortere aktivitet i forhold til sufentanil bør tages i betragtning. I dette tilfælde kan opioid-antagonisten gives gentagne gange eller via infusion.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, opoide anæstetika, ATC-kode: N01AH03.

Virkningsmekanisme

Sufentanil er et syntetisk, potent opioid med stærkt selektiv binding til μ -opioid-receptorer. Sufentanil fungerer som en fuld agonist i μ -opioid-receptorer.

Sufentanil inducerer ikke histaminfrigivelse. Alle sufentanils virkninger kan blokeres omgående og fuldstændigt ved administration af en specifik antagonist som naloxon.

Primær farmakodynamisk virkning

Analgesi

Analgesi induceret af sufentanil menes at blive medieret via aktivering af μ -opioid-receptorer, primært i CNS, for at ændre processer, der påvirker både følelsen af og responsen på smerte. Hos mennesker er styrken 7-10 gange højere end fentanyl og 500-1.000 gange højere end morfin (peroralt). Sufentanils høje lipofilitet gør det muligt at administrere stoffet sublingualt og opnå en hurtigt indsættende, analgetisk virkning.

Sekundær farmakodynamisk virkning

Hæmmet respiration

Sufentanil kan forårsage hæmmet respiration (se pkt. 4.4) og undertrykke hosterefleksen.

Andre CNS-virkninger

Man ved, at høje doser af intravenøst administreret sufentanil kan forårsage muskelstivhed, sandsynligvis som følge af en effekt på substantia nigra og corpus striatum. Hypnotisk aktivitet kan påvises ved EEG-ændringer.

Gastrointestinale virkninger

Sufentanils analgetiske plasmakoncentrationer kan give kvalme og opkastning på grund af irritation af kemoreceptortriggerzonen.

Sufentanils gastrointestinale virkning omfatter reduceret motilitet, reduceret sekretion og øget muskeltonus (herunder spasmer) i mave-tarmkanalens sfinctere (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulær virkning

Lave doser af intravenøs sufentanil i forbindelse med sandsynlig (kolinerg) vagusaktivitet forårsager mild bradykardi og let nedsat systemisk, vaskulær modstand uden at sænke blodtrykket signifikant (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulær stabilitet skyldes også minimale virkninger af kardialt preload, kardial strømningshastighed (flow rate) og myokardialt iltforbrug. Der er ikke observeret nogen direkte effekt af sufentanil på myokardiefunktionen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Analgesi

Effekten af Zalviso ved patientkontrolleret analgesi er påvist i 3 kliniske fase III-forsøg ved akut, postoperativ nociceptiv og visceral smerte (postoperativ smerte efter større abdominale eller ortopædiske operationer): 2 studier var dobbeltblindede og placebokontrollerede (Zalviso n = 430 patienter; placebo n = 161 patienter), og 1 var et åbent studie med aktiv kontrol (Zalviso n = 177 patienter; morfin n = 180 patienter).

Patienter blev behandlet efter et Zalviso-doseringsskema med 15 mikrogram sufentanil sublingualt efter behov med låst minimum 20 minutters interval i en periode på 72 timer.

Zalviso viste sig at være bedre end placebo i de placebokontrollerede fase III-studier i det primære effektmål, tidsvægtet sum af forskel i smerteintensitet fra baseline i 48 timer (SPID48; $p \leq 0,001$), og de sekundære effektmål, tidsvægtet SPID ($p \leq 0,004$), fuld smertelindring (TOTPAR); $p \leq 0,004$), og patienters samlede vurdering ($p \leq 0,007$) i 24, 48 og 72 timer. Efter 48 timer havde mere end halvdelen af forsøgspersonerne i Zalviso-gruppen relevant smertereduktion (30 % responderrate) i disse studier (visceral smerte 60 %, nociceptiv smerte 54,9 %).

En signifikant højere patientandel (78,5 %) vurderede smertekontrolmetoden som "god" eller "udmærket" med Zalviso end med patientkontrolleret analgesi med intravenøs morfin (65,5 %) (primært effektmål ved 48 timer; $p = 0,007$). Patienter berettede i alle 3 fase III-forsøg en klinisk betydende smertelindring inden for den første times behandling med Zalviso (smerteintensitetsforskel i forhold til baseline og total smerterespons >1 NRS). Zalviso blev også betragtet som nemmere at bruge af sundhedspersonale ($p = 0,017$).

Som påvist i studiet med aktiv kontrol var den gennemsnitlige tid mellem doserne af Zalviso cirka dobbelt så lang sammenlignet med patientkontrolleret smertelindring med intravenøs morfin (cirka 80 minutter sammenlignet med cirka 45 minutter) i løbet af de første 48 timer.

Patienter, der blev behandlet med Zalviso mellem 48 og 72 timer i de tre kontrollerede undersøgelser, anvendte et bredt spektrum af de tilgængelige 216 doser, med en middelværdi på 49 doser/patient (interval på 8-153 doser) med et flertal af patienter (69,7 %), der anvendte mellem 24 og 72 doser.

Hæmmet respiration

Analgetiske doser af Zalviso kan hos nogle patienter virke respirationshæmmende i de kliniske forsøg. I fase III-forsøget med aktiv kontrol var formindskelsens størrelse i iltmætning sammenlignelig mellem Zalviso and i.v.-patientkontrollerede morfingrupper. Der sås imidlertid en statistisk signifikant lavere procentdel af patienter, som oplevede episoder med iltafmætning efter administration af Zalviso sublinguale resoribletter (19,8 %) med doseringsudstyret end i gruppen med patientkontrolleret smertelindring med intravenøs morfin (30,0 %). Kliniske studier har vist, at sufentanil administreret intravenøst forårsager mindre hæmmet respiration i sammenligning med ækvianalgetiske doser af fentanyl.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sufentanils farmakokinetik efter sublingual administration kan beskrives som en trekammer-model med førsteordens absorption. Administrationsvejen resulterer i højere absolut biotilgængelighed ved at undgå metabolisering i tarmene og first pass-metabolisering af 3A4-enzymet i leveren.

Den gennemsnitlige, absolutte biotilgængelighed efter en enkelt, sublingual administration af Zalviso i forhold til én et-minuts intravenøs infusion af 15 mikrogram sufentanil var 59 %. Det viser en væsentligt lavere biotilgængelighed på 9 % efter oral indtagelse (sunket). I kliniske forsøg under gentagne administrationer aftog biotilgængeligheden til 37,6 %.

Studiet med buccal administration viste en forøget biotilgængelighed på 78 %, når resoribletterne blev placeret foran fortænderne i undermundens.

Maksimal koncentrationer af sufentanil nås cirka 50 minutter efter en enkelt dosis. Dette reduceres til cirka 20 minutter efter gentagne doser. Når Zalviso blev administreret hvert 20. minut, blev konstante plasmakoncentrationer nået efter 13 doser.

Fordeling

Det centrale distributionsvolumen efter intravenøs administration af sufentanil er cirka 14 liter, og distributionsvolumen ved steady state er cirka 350 liter.

Biotransformation

Biotransformation sker primært i leveren og i tyndtarmen. Sufentanil metaboliseres hos mennesker primært af cytokrom P450-3A4-enzymet (se pkt. 4.5). Sufentanil metaboliseres hurtigt til et antal inaktive metabolitter med oxidativ N- og O-dealkylering som de primære eliminationsveje.

Elimination

Den totale plasmaclearance efter en enkelt, intravenøs administration er cirka 917 l/min.

Cirka 80 % af den intravenøst administrerede dosis sufentanil udskilles inden for 24 timer. Kun 2 % af dosis udskilles i uændret form. Clearance påvirkes ikke af race, køn, nyrefunktionstal, leverfunktion eller samtidige CYP3A4-substrater.

Klinisk relevante plasmaniveauer bestemmes primært af tiden, det tager plasmakoncentrationen af sufentanil at falde fra C_{max} til 50 % af C_{max} efter seponering ($CST_{1/2}$), frem for den terminale halveringstid. Efter en enkelt dosis var middel $CST_{1/2}$ 2,2 timer, som steg til en middelværdi på 2,5 t efter flere doser; den sublinguale administrationsvej forlænger således væsentligt virkningstiden, sammenlignet med intravenøs administration af sufentanil ($CST_{1/2}$ på 0,14 timer). Tilsvarende $CST_{1/2}$ -værdier sås efter både enkelt og gentagen administration. Det viser, at virkningens varighed er forudsigelig og konsekvent efter flere doser med den sublinguale resoriblet.

Efter enkeltadministration af en 15 mikrogram sufentanil sublingual resoriblet sås middelterminalfasehalveringstider i intervallet 6 til 10 timer. Efter flere administrationer blev en længere middelterminalhalveringstid bestemt på op til 18 timer på grund af de højere plasmakoncentrationer af sufentanil, der

blev nået efter gentagen dosering, og på grund af muligheden for at bestemme disse koncentrationer over en længere periode.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse af plasmasufentanil-koncentrationer efter brug af Zalviso hos patienter og raske forsøgspersoner (n = 700), der omfattede 75 patienter med moderat og 7 patienter med svært nedsat nyrefunktion, identificerede ikke nyrefunktion som en signifikant covariat for clearance. På grund af det begrænsede antal undersøgte patienter med svært nedsat nyrefunktion skal Zalviso dog anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse af Zalviso hos patienter og raske forsøgspersoner (n = 700), der omfattede 13 patienter med moderat og 6 patienter med svært nedsat leverfunktion, var leverfunktion ikke identificeret som en signifikant covariat for clearance. På grund af det begrænsede antal patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion er en mulig effekt af dårlig leverfunktion som covariat ved clearance måske ikke blevet registreret. Derfor skal Zalviso anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for brug af Zalviso til pædiatriske patienter. Der er begrænsede farmakokinetiske data for børn efter intravenøs administration af sufentanil.

Ældre

Der er ikke gennemført særlige populationsstudier med Zalviso hos ældre. Farmakokinetiske data fra intravenøs administration af sufentanil viste ingen aldersrelaterede forskelle. I placebokontrollerede fase III-studier var cirka 20 % af de inkluderede patienter ældre (≥ 75 år), og cirka 30 % af de inkluderede patienter var i alderen 65-75 år. Den farmakokinetiske populationsanalyse viste en aldersmæssig effekt med 27 % fald i clearance hos ældre (over 65 år). Da dette fald i relation til alder er mindre end den observerede variabilitet imellem forsøgspersoner på 30-40 % i sufentanils eksponeringsparametre, betragtes effekten ikke som klinisk relevant, særligt da Zalviso kun anvendes efter behov.

Populationsfarmakokinetik

Når patienter titrerede sig selv til analgetisk virkning med Zalviso, nåede sufentanils plasmakoncentrationer gennemsnitligt 60-100 pg/ml efter to dages brug. Der var ingen effekt, baseret på alder eller body mass index (BMI) eller let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion.

Patienter med BMI > 30 kg/m²

Farmakokinetisk populationsanalyse med BMI som covariat viste, at patienter med et BMI > 30 kg/m² kræver hyppigere dosering.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentagen dosistoksicitet

Det er blevet påvist, at sufentanil inducerer opioid-lignende effekter hos et udvalg af laboratoriedyr (hunde, rotter, marsvin, hamstere) ved doser over dem, der inducerer analgesi, og i to studier med gentagen dosis med sufentanil sublinguale resoribletter, administreret buccalt hos syrisk guldhamster.

Reproduktionstoksicitet

Sufentanil var ikke teratogen hos rotter og kaniner. Sufentanil forårsagede embryoletalitet hos rotter og kaniner, der blev behandlet i 10-30 dage under drægtighed med 2,5 gange den maksimale, humane dosis ved intravenøs administration. Den embryonale effekt blev anset for sekundær i forhold til toksiciteten for moderdyret.

Der blev ikke iagttaget bivirkninger i et andet studie hos rotter, der blev behandlet med 20 gange den maksimale, humane dosis i organdannelsesperioden. De prækliniske effekter blev kun observeret efter administrationsniveauer signifikant over den maksimale, humane dosis, og de har derfor kun beskedne relevans til klinisk anvendelse.

Mutagenicitet

Ames-testen viste ingen mutagen aktivitet af sufentanil. I mikrokernetesten hos hunrotter viste enkelte, intravenøse doser af sufentanil helt op til 80 µg/kg (cirka 2,5 gange maksimal human, intravenøs dosis) ingen strukturelle kromosommutationer.

Carcinogenicitet

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med sufentanil.

Lokal tolerance

Der er gennemført to studier af lokal tolerance af sufentanil sublinguale resoribletter i hamsteres kindposser. Disse studier viste, at Zalviso sublinguale resoribletter ikke har nogen eller kun minimal risiko for lokal irritation.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)

Calciumhydrogenfosfat

Hypromellose

Croscarmellosenatrium

Stearinsyre

Magnesiumstearat

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Zalviso leveres i en patron af polycarbonat, som hver indeholder 40 sublinguale resoribletter pakket i polyesterfilm/LDPE/aluminiumfolie/LDPE-pose med en iltabsorber. Zalviso fås i pakningsstørrelser med 1 og 10, 20 patroner og multipakninger med 40 (2 pakninger a 20), 60 (3 pakninger a 20) og 100 (5 pakninger a 20) patroner, svarende til henholdsvis 40, 400, 800, 1600, 2400 og 4000 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patronen må kun bruges sammen med Zalviso doseringsudstyr, der består af en kontrolenhed og en dispenser for at sikre korrekt brug af systemet.

Når patronen er taget ud af posen, skal den straks sættes i Zalviso doseringsudstyret.

Udstyret skal anvendes i henhold til anbefalingerne i informationen fra producenten.

Instruktionerne til sundhedspersonalet om opsætning af Zalviso doseringsudstyret skal følges nøje.

Zalviso doseringsudstyret må ikke anvendes, hvis dele af udstyret er synligt beskadiget.

Fuldt opladet Zalviso doseringsudstyr fungerer i 72 timer uden genopladning.

Efter seponering af behandlingen skal sundhedspersonalet fjerne patronen fra udstyret, og eventuelle ubrugte og/eller ikke helt tomme patroner skal bortskaffes af sundhedspersonalet i overensstemmelse med lokale love og regler for kontrollerede stoffer. Andet affald skal bortskaffes i henhold til institutionens politikker og lokale regler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 München

Tyskland

Tlf.: +49 89 89 3119 22

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2015

Dato for seneste fornyelse: 24. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
D-52078 Aachen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden markedsføring i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) træffe aftale med den nationale, ansvarlige myndighed om uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, fordelingskanaler og alle andre aspekter i programmet.

Indehaveren (MAH) vil sikre, at efter diskussioner og aftale med de nationale, ansvarlige myndigheder i hver enkelt medlemsstat, hvor Zalviso markedsføres, informeres alle læger, som forventes at ordinere Zalviso, via en informationsskrivelse om adgang til/udleveres til dem følgende oplysninger:

- Produktresumé (SmPC) og indlægsseddel
- Undervisningsmateriale til sundhedspersonalet

Undervisningsmaterialet skal indeholde følgende nøgleoplysninger:

- Oplysning om indikation og om korrekt udvælgelse af patienter;
- Anvendelse af Zalviso i overensstemmelse med vejledningen i produktresuméet (SmPC) for at sikre korrekt anvendelse og minimere risici.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON for 1, 10 og 20 patroner

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale
sufentanil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110), indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 patron a 40 sublinguale resoribletter
10 patroner med hver 40 sublinguale resoribletter
20 patroner med hver 40 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual anvendelse.
Må kun anvendes sammen med Zalviso doseringsudstyr.
Når patronen er taget ud af posen, skal den omgående placeres i Zalviso doseringsudstyret.
Resoribletten må ikke knuses, tygges eller synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1042/001 1 patron a 40 sublinguale resoribletter
EU/1/15/1042/002 10 patroner a 40 sublinguale resoribletter
EU/1/15/1042/003 20 patroner a 40 sublinguale resoribletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON SOM DEL AF EN MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale
sufentanil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110), indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

800 sublinguale resoribletter (20 patroner a 40 sublinguale resoribletter) Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual anvendelse.
Må kun anvendes sammen med Zalviso doseringsudstyr.
Når patronen er taget ud af posen, skal den omgående placeres i Zalviso doseringsudstyret.
Resoribletten må ikke knuses, tygges eller synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE ETIKET (MED BLUE BOX)
KUN MULTIPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale
sufentanil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110), indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 1600 sublinguale resoribletter [40 (2 pakninger a 20) patroner a 40 sublinguale resoribletter]

Multipakning: 2400 sublinguale resoribletter [60 (3 pakninger a 20) patroner a 40 sublinguale resoribletter]

Multipakning: 4000 sublinguale resoribletter [100 (5 pakninger a 20) patroner a 40 sublinguale resoribletter]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Sublingual anvendelse.

Må kun anvendes sammen med Zalviso doseringsudstyr.

Når patronen er taget ud af posen, skal den omgående placeres i Zalviso doseringsudstyret.

Resoribletten må ikke knuses, tygges eller synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 MünchenTyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1042/004 2 x 20 patroner a 40 sublinguale resoribletter
EU/1/15/1042/005 3 x 20 patroner a 40 sublinguale resoribletter
EU/1/15/1042/006 5 x 20 patroner a 40 sublinguale resoribletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Pose

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale
sufentanil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110), indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 patron a 40 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Sublingual anvendelse.

Må kun anvendes sammen med Zalviso doseringsudstyr.

Når patronen er taget ud af posen, skal den omgående placeres i Zalviso doseringsudstyret.

Resoribletten må ikke knuses, tygges eller synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP, se side 1

EXP, se bagsiden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot
Lot, se side 1
Lot, se bagsiden

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PATRON

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale
sufentanil
Sublingual anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 sublinguale resoribletter

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zalviso 15 mikrogram resoribletter, sublinguale sufentanil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zalviso
3. Sådan skal du tage Zalviso
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zalviso er sufentanil, som tilhører gruppen af stærke, smertestillende lægemidler, kaldet opioider.

Zalviso anvendes til behandling af akutte, moderate til svære smerter hos voksne efter en operation.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zalviso

Tag ikke Zalviso:

- hvis du er allergisk over for sufentanil eller et af de øvrige indholdsstoffer i sufentanil (angivet i afsnit 6).
- hvis du har svære åndedrætsproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du tager Zalviso.

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du:

- lider af en sygdom, der påvirker din vejrtrækning (f.eks. astma, hvæsende åndedræt eller stakåndethed). Da Zalviso kan påvirke din vejrtrækning, vil lægen eller sygeplejersken kontrollere vejrtrækningen under behandlingen.
- har en hovedskade eller hjernetumor.
- har hjerte- eller kredsløbsproblemer, særligt langsom hjerterytme, uregelmæssig hjerterytme, lavt blodvolumen eller lavt blodtryk.
- har moderate til svære leverproblemer eller svære nyreproblemer, da disse organer påvirker den måde, din krop nedbryder og udskiller medicinen.
- har nuværende eller tidligere medicin- eller alkoholmisbrug.
- regelmæssigt tager receptpligtig, opioide lægemidler (f.eks. codein, fentanyl, hydromorphon, oxycodon).
- har unormalt træg afføring.
- har en sygdom i galdeblæren eller bugspytkirtlen.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Zalviso indeholder et aktivt stof, som tilhører gruppen af opioider. Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, fx central søvnapnø (overfladisk vejrtrækning/pause i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet).

Risikoen for at opleve søvnapnø er afhængig af opioiddosen. Din læge kan overveje at sænke din totale opioiddosis, hvis du oplever central søvnapnø.

Børn og unge

Zalviso må ikke anvendes af børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zalviso

Fortæl det til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal i særdeleshed fortælle det til lægen, hvis du tager et af de følgende lægemidler:

- Et hvilket som helst lægemiddel, der kan påvirke den måde, din krop nedbryder Zalviso, f.eks. ketoconazol, som anvendes til behandling af svampeinfektioner.
- Et hvilket som helst lægemiddel til behandling af angst, beroligende midler eller andre opioide lægemidler, da de kan øge risikoen for svære åndedrætsproblemer.
- Lægemidler til behandling af depression kaldet monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er). Disse lægemidler må ikke tages i 2 uger før eller samtidig med Zalviso.
- .
- Lægemidler til behandling af depression kaldet serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er) og serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er). Det anbefales ikke at bruge disse lægemidler samtidig med Zalviso.
- Andre lægemidler, som også tages sublingualt (lægemidler, der placeres under tungen), eller lægemidler, som opløses eller virker i munden (f.eks. nystatin, en væske eller pastiller, du holder i munden til behandling af svampeinfektioner), da deres påvirkning af Zalviso ikke er undersøgt.

Samtidig brug af Zalviso og beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller lignende medicin øger risikoen for dødsghed, vejrtrækningsbesvær (respirationsdepression), koma og kan være livstruende. Derfor bør samtidig brug kun overvejes, når der ikke findes andre behandlingsmuligheder. Hvis din læge ordinerer Zalviso sammen med beroligende medicin, bør din læge begrænse varigheden af den samtidig behandling.

Fortæl din læge om alle de typer beroligende medicin du tager, og følg nøje lægens anbefalede dosering. Det kan være en hjælp at fortælle venner og familie om, at de skal være opmærksomme på ovenstående tegn og symptomer. Kontakt din læge, hvis du får nogen af disse symptomer.

Zalviso sammen med alkohol

Du må ikke drikke alkohol, når du tager Zalviso. Det kan give øget risiko for svære åndedrætsproblemer.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Zalviso må ikke anvendes under graviditet, eller hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder og ikke anvender prævention.

Sufentanil udskilles i modermælk og kan give bivirkninger hos det ammede barn. Det anbefales at undlade amning, når du tager Zalviso.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zalviso påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner, da det kan forårsage søvnighed, svimmelhed eller synsforstyrrelser. Du bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever nogen af disse symptomer, mens du er i behandling med Zalviso. Du bør kun føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis der er forløbet tilstrækkelig lang tid efter seneste dosis Zalviso.

Zalviso indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Zalviso indeholder farvestoffet sunset yellow FCF aluminium lake (E110), som kan give allergiske reaktioner.

Zalviso indeholder natrium

Zalviso indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. medicinen er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Zalviso

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

De sublinguale resoribletter tages ved hjælp af Zalviso doseringsudstyr, der er et system, som frigiver en enkelt dosis efter aktivering.

Før du begynder at tage Zalviso, viser din læge eller sygeplejerske dig, hvordan du skal bruge Zalviso doseringsudstyret. Derefter kan du tage en resoriblet efter behov for at lindre dine smerter. Følg instruktionerne nøje. Tal med din læge eller sygeplejerske, hvis du ikke forstår instrukserne fuldt ud eller ikke er sikker på, hvordan du skal håndtere doseringsudstyret korrekt.

Efter at have fået en dosis kan du ikke udløse endnu en dosis i 20 minutter, og du kan ikke tage mere end 3 doser på én time.

Udstyret virker i 3 dage (72 timer), som også er den maksimale, anbefalede varighed af behandlingen.

Zalviso placeres under tungen med Zalviso doseringsudstyret. Du kan kontrollere din behandling og bør kun aktivere udstyret, når du har brug for smertelindring.

Resoribletten opløses under tungen og må ikke knuses, tygges eller synkes. Du må ikke spise eller drikke og bør tale så lidt som muligt i 10 minutter efter hver dosis.

Zalviso må kun tages i et medicinsk overvåget miljø. Det ordineres kun af læger med erfaring i brug af stærke, smertestillende midler som Zalviso, og som kender den virkning, det kan have på dig, særligt på din vejrtrækning (se "Advarsler og forsigtighedsregler" ovenfor).

Doseringsudstyret må ikke anvendes, hvis dele er synligt beskadiget.

Efter behandlingen tager sundhedspersonalet Zalviso doseringsudstyret og bortskaffer eventuelle ubrugte resoribletter. Doseringssystemet er designet på en måde, så du ikke kan åbne det.

Hvis du har taget for mange Zalviso

Doseringsudstyret er konstrueret, så du skal vente 20 minutter mellem doserne, for at forhindre, at du tager for mange Zalviso. Symptomer på en overdosis omfatter imidlertid svære åndedrætsproblemer som langsomt og overfladisk åndedræt, bevidstløshed, ekstremt lavt blodtryk, kollaps og muskelstivhed. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til en læge eller sygeplejerske.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger er svære åndedrætsproblemer som langsomt og overfladisk åndedræt, som kan føre til åndedrætsstop eller manglende evne til at trække vejret.

Hvis du oplever nogle af ovennævnte bivirkninger, skal du stoppe med at tage Zalviso og straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer): kvalme, opkastning, feber.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

forvirring, svimmelhed, hovedpine, døsighed, øget hjerterytme, højt blodtryk, lavt blodtryk, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, hudkløe, ufrivillige muskelkrampe, muskelsammentrækninger, vandladningsbesvær.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100): allergiske reaktioner, manglende interesse eller følelser, nervøsitet, søvnløshed, unormale fornemmelser i huden, problemer med at koordinere muskelbevægelser, muskelsammentrækninger, overdrevne reflekser, synsforstyrrelser, nedsat hjerterytme, mundtørhed, øget svedproduktion, udslæt, tør hud, kulderystelser, svækkelse.

Hyppighed ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): svære allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), krampeanfald (anfald), koma, små pupiller, rødme af huden, abstinenssyndrom.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og posen efter EXP.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Disse foranstaltninger skal hjælpe med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zalviso indeholder:

- Aktivt stof: sufentanil Hver sublingual resoriblet indeholder 15 mikrogram sufentanil (som citrat).
- De øvrige indholdsstoffer er mannitol (E421), calciumhydrogenphosphat, hypromellose, croscarmellosenatrium, stearinsyre, magnesiumstearat, sunset yellow FCF aluminium lake (E110) (se afsnit 2 "Det skal du vide, før du begynder at tage Zalviso")

Udseende og pakningsstørrelser

Zalviso sublinguale resoribletter er orangefarvede resoribletter med flad overside og afrundede kanter. De sublinguale resoribletter måler 3 mm i diameter.

De sublinguale resoribletter leveres i patroner, som hver indeholder 40 sublinguale resoribletter. Hver patron ligger i en pose med en iltabsorber.

Zalviso sublinguale resoribletter fås i pakningsstørrelser med 1, 10 og 20 patroner og i multipakninger med 40 (2 pakninger a 20), 60 (3 pakninger a 20) og 100 (5 pakninger a 20) patroner, svarende til henholdsvis 40, 400, 800, 1600, 2400 og 4000 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstr. 35

80339 München

Tyskland

Tlf.: +49 - 89-893 119 22

Fax: +49 - 89-893 119 20

Email: edgar.fenzl@fgk-rs.com

Fremstiller

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

D-52078 Aachen

Tyskland

Tlf.: +49-241-569-0

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: www.ema.europa.eu