

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää 15 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi resoribletti sisältää 0,074 mg paraoranssia (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

Halkaisijaltaan 3 mm:n suuriset Zalviso-resoribletit ovat oransseja, tasaisia, kulmista pyöristettyjä tabletteja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zalviso on tarkoitettu aikuispotilaille leikkauksen jälkeisen kohtalaisen tai vakavan akuutin kivun hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Zalviso-valmistetta voidaan antaa vain sairaalaolosuhteissa. Zalviso-valmistetta voivat määrätä ainoastaan lääkärit, jotka hallitsevat opioidihoidon erityispiirteet, erityisesti opioidien haittavaikutukset, kuten hengityslaman (ks. kohta 4.4).

Annostus

Potilas annostelee Zalviso-resoribletteja itse Zalviso-annostelulaitteen avulla kivun lievittämiseksi. Zalviso-annostelulaite on suunniteltu antamaan yhden 15 mikrogrammaa sufentaniilia sisältävän resoribletin korkeintaan 72 tunnin pituisen aikajakson aikana, joka on hoidon suositeltu enimmäiskesto, potilaan kokeman tarpeen mukaan siten, että annosten välillä on vähintään 20 minuutin tauko (lukittu antoväli). Ks. kohta ”Antotapa”.

Iäkkäät potilaat

Sufentaniiliresoriblettien käyttöä ei tutkittu iäkkäiden potilaiden erityisryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa noin 30 % tutkimuksiin otetuista henkilöistä oli iältään 65–75 -vuotiaita. Turvallisuuden ja tehon havaittiin olevan iäkkäillä potilailla samaa luokkaa kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 5.2).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Sufentaniiliresoriblettien käyttöä ei tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden erityisryhmässä. Sufentaniilin käytöstä tällaisilla potilailla on vain rajallisesti tietoa. Zalviso-valmistetta tulee antaa varoen, jos potilas sairastaa kohtalaista tai vakavaa maksan tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Zalviso-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ainoastaan kielen alle.

Zalviso-resoribletit annostellaan itse Zalviso-annostelulaitteen avulla, jonka potilas käynnistää vain lievittääkseen kokemaansa kipua (ks. kohta 6.6).

Annostellun resoribletin annetaan liueta kielen alla, eikä sitä pidä rikkoa, purra tai niellä. Potilaiden ei pidä syödä tai juoda ja heidän pitää välttää puhumista 10 minuutin ajan jokaisen Zalviso-annoksen jälkeen.

Maksimiannos Zalviso-annostelulaitteella kielen alle annosteltavaa sufentaniilia on 45 mikrogrammaa tunnissa (3 annosta).

Jos potilas käyttää jatkuvasti maksimiannosta, yksi patruuna riittää 13 tunnin ja 20 minuutin ajaksi. Tarvittaessa käyttöön voi ottaa uuden Zalviso-patruunan.

Ohjeet Zalviso-annostelulaitteen valmisteluun ja käyttöön ennen annostelun aloittamista, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Merkittävä hengityslama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengityslama

Sufentaniili voi aiheuttaa hengityslaman, jonka vakavuusaste on annosriippuvainen. Sufentaniilin vaikutuksia hengitykseen on arvioitava kliinisessä seurannassa, esim. tarkkailemalla hengitystiheyttä, sedaatiotasoa ja happisaturaatiota. Hengityksen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla hengityksen varatila on vähentynyt, riski on suurempi. Sufentaniilin aiheuttamaa hengityslamaa voidaan hoitaa opioidiantagonisteilla. Antagonistien annostelu voidaan joutua toistamaan, koska hengityslaman kesto voi olla pidempi kuin antagonistin vaikutusaika (ks. kohta 4.9).

Kallonsisäinen paine

Sufentaniilia on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat erityisen alttiita hiilidioksidiretention vaikutuksille aivoissa, kuten potilailla, joilla on merkkejä kallonsisäisen paineen kasvusta tai tajunnan heikentymisestä. Sufentaniili voi sekavoittaa päävammasta kärsivän potilaan kliinisen tilanteen etenemistä. Sufentaniilia on käytettävä aivokasvainpotilailla varoen.

Sydämeen ja verisuoniin liittyvät vaikutukset

Sufentaniili voi aiheuttaa sydämen harvallyöntisyyttä. Siksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla esiintyy tai on esiintynyt sydämen harvallyöntisyyttä.

Sufentaniili voi aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisilla potilailla. Vakaan valtimopaineen ylläpitämiseksi on käytettävä asianmukaisia keinoja.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Sufentaniili metaboloituu pääasiassa maksassa ja erittyy virtsaan ja ulosteeseen. Vaikutuksen kesto voi pitkittyä vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Zalviso-valmisteen käytöstä tällaisilla potilailla on vain rajallisesti tietoa. Maksan kohtalaista tai vakavaa tai munuaisten vakavaa vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti sufentaniilin yliannostuksen varalta (ks. kohta 4.9).

Väärinkäytön mahdollisuus ja siedettävyys

Sufentaniilia voidaan mahdollisesti käyttää väärin. Tämä on huomioitava sufentaniilia määrättäessä ja annettaessa, jos on aihetta pelätä tavallista suurempaa väärinkäytön tai ohjeista poikkeavan käytön riskiä.

Pitkäaikaisessa opioidihoidossa sekä potilailla, jotka ovat riippuvaisia opioideista, kivunlievitykseen saatetaan tarvita suurempia annoksia kuin Zalviso-laitteella on mahdollista antaa.

Maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset

Sufentaniili voi μ -opioidireseptoriagonistina hidastaa maha-suolikanavan liikkeitä. Siksi Zalviso-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on riski saada suolen tukkeuma.

Sufentaniili voi μ -opioidireseptoriagonistina aiheuttaa Oddin sulkijan spasmin. Siksi Zalviso-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on jokin sappitiehyisiin liittyvä sairaus, kuten akuutti pankreatiitti.

Muut

Terveystieteiden ammattilaisen on varmistuttava ennen valmisteen käyttöä siitä, että potilaita on asianmukaisella tavalla neuvottu Zalviso-annostelulaitteen käytössä, jotta he pystyvät itse annostelemaan tabletteja itse leikkauksen jälkeisen kivun lievittämiseksi tarpeen mukaan. Zalviso-valmistetta voivat käyttää vain ne potilaat, jotka ymmärtävät ja noudattavat annostelulaitteen käytöstä heille annettuja ohjeita. Terveystieteiden ammattilaisen on huomioitava potilaan (esim. visuaaliset ja kognitiiviset) edellytykset käyttää laitetta asianmukaisella tavalla.

Apuaineet

Zalviso-resoribletit sisältävät atsoväriä nimeltä paraoranssi (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110). Se saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset sytokromi P450-3A4 -entsyymien kanssa

Sufentaniili metaboloituu pääasiassa ihmisen sytokromi P450-3A4 -entsyymien kautta. Ketakonatsoli, voimakas CYP3A4:n estäjä, voi nostaa kielen alle annetun sufentaniilin systeemistä altistusta merkittävästi (maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) nousee 19 %, vaikuttavan aineen kokonaisaltistus (AUC) nousee 77 %) ja pidentää maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluva aikaa 41 %. On mahdollista, että muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä (esim. itrakonatsolilla, ritonaviirilla) on samankaltaisia vaikutuksia. Lisääntyneeseen altistukseen liittyvää tehon tai siedettävyyden muutosta kompensoitaisiin käytännössä muuttamalla annostelutiheyttä (ks. kohta 4.2).

Keskushermostoa lamaavat aineet

Keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten barbituraattien, bentsodiatsepiinien, neuroleptien tai muiden opioidien, halogeenikaasujen tai muiden epäselektiivisten keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. alkoholin) samanaikainen käyttö voi lisätä hengityslamaa.

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät

MAO:n estäjien käytön lopettamista suositellaan yleensä kaksi viikkoa ennen Zalviso-hoidon aloittamista, koska opioidikipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu MAO:n estäjien tehon vakavaa ja ennalta arvaamatonta voimistumista.

Muut

Yhteisvaikutuksia muiden kielen alle annettavien tuotteiden kanssa tai sellaisten tuotteiden kanssa, joiden on tarkoitus liueta/vaikeuttaa suuontelossa, ei tutkittu, ja samanaikaista annostelua on siksi syytä välttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sufentaniilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa, jotta sen mahdollisia haitallisia vaikutuksia voitaisiin arvioida. Toistaiseksi ei ole viitteitä siitä, että sufentaniilin käyttö raskauden aikana lisäisi synnynnäisten epämuodostumien riskiä.

Sufentaniili läpäisee istukan.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Zalviso-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Sufentaniili erittyy ihmisen rintamaitoon, kun se annostellaan laskimonsisäisesti; siksi on noudatettava varovaisuutta, kun Zalviso-valmistetta annetaan imettäville naisille. Rintaruokintaa ei suositella sufentaniilia annettaessa, koska vastasyntyneillä/imeväisillä on riski saada opioidi- tai toksisia vaikutuksia (ks. kohta 4.9).

Hedelmällisyys

Sufentaniilin vaikutuksesta naisten tai miesten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sufentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos heillä Zalviso-hoidon yhteydessä tai sen jälkeen esiintyy uneliaisuutta, pyörryttävää oloa tai näköhäiriöitä. Potilaat voivat ajaa autoa ja käyttää koneita vain, jos edellisestä Zalviso-annoksesta on kulunut riittävästi aikaa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusyhteenveto

Sufentaniilin vakavin haittavaikutus on hengityslama, joka saattaa johtaa apneaan ja hengityksen pysähtymiseen (ks. kohta 4.4).

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella pahoinvointi ja oksentelu olivat yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (yleisyys $\geq 1/10$).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Alla olevaan taulukkoon on koottu muilla sufentaniilia sisältävillä lääkevalmisteilla kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset. Yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys*	Anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila	Haluttomuus* Hermostuneisuus*	
Hermosto		Pyöräyttävä olo Päänsärky Sedaatio	Uneliaisuus Parestesia Ataksia* Dystonia* Hyperrefleksia*	Kouristukset Kooma
Silmät			Näköhäiriöt	Mioosi
Sydän		Nopeutunut sydämen syke	Hidastunut sydämen syke*	
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine Laskenut verenpaine		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengityslama	Apnea	Hengityksen pysähtyminen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu	Ummetus Dyspepsia	Suun kuivuminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina	Liikahikoilu Ihottuma Ihon kuivuminen*	Punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos		Tahdosta riippumattomat lihasspasmit Lihasten nykiminen*		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume		Vilunväristykset Astenia	Vieroitusoireet

* ks. "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus"

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muiden μ -opioidireseptoriin vaikuttavien aineiden pitkäaikaisen käytön jälkeen hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä havaittiin vieroitusoireita.

Kaikkia haittavaikutuksia ei havaittu Zalviso-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. Näiden yleisyydet määritettiin sufentaniilin laskimonsisäisestä annostelusta saaduista tiedoista: yleinen – lihasten nykiminen; melko harvinainen – yliherkkyys, haluttomuus, hermostuneisuus, ataksia, dystonia, hyperrefleksia, hidastunut sydämen syke ja kuiva iho.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkit ja oireet

Sufentaniilin yliannostus näkyy sen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Yksilöllisestä herkkyydestä riippuen kliininen kuva määritellään hengityslaman vakavuusasteen perusteella. Tämä voi vaihdella hypoventilaatiosta hengityksen pysähtymiseen. Muita mahdollisesti ilmeneviä oireita ovat tajunnan menetys, kooma, kardiovaskulaarinen sokki ja lihasjäykkyys.

Hoito

Yliannostuksen hoidossa on keskityttävä μ -opioidireseptoriagonismin oireiden hoitoon, kuten hapen antamiseen. Ensisijainen huomio on kiinnitettävä hengitysteiden tukkeumiin ja hengityksen tukemisen tai kontrolloimisen välttämättömyyteen.

Hengityslaman ilmetessä on annosteltava opiaattiantagonistia (esim. naloksonia). Myös suuremmat vastakeinot saattavat olla tarpeen. Opiaattiantagonistin sufentaniilia lyhyempi vaikutusaika on otettava huomioon. Siinä tapauksessa opioidiantagonistia voidaan annostella toistuvasti tai infuusiona.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidianestetit, ATC-koodi: N01AH03

Vaikutusmekanismi

Sufentaniili on synteettinen, voimakas opioidi, joka sitoutuu erittäin selektiivisesti μ -opioidireseptoreihin. Sufentaniili on μ -opioidireseptorien täydellinen agonisti.

Sufentaniili ei aiheuta histamiinin vapautumista. Kaikki sufentaniilin vaikutukset voidaan estää välittömästi ja kokonaan annostelemalla spesifistä antagonistia, kuten naloksonia.

Ensisijaiset farmakodynaamiset vaikutukset

Kivunlievitys:

Sufentaniilin kipua lievittävän vaikutuksen arvellaan välittyvän μ -opioidireseptorien aktivaatiosta pääasiassa keskushermoston alueella, mikä aiheuttaa muutoksia sekä kipuaistimuksessa että -vasteessa. Ihmisissä se on 7–10 kertaa fentanyyliä ja 500 – 1 000 kertaa morfiinia voimakkaampi (suun kautta annosteltuna). Koska sufentaniili on hyvin lipofiilinen, se voidaan antaa kielen alle ja kipua lievittävä vaikutus alkaa nopeasti.

Toissijaiset farmakodynaamiset vaikutukset

Hengityslama

Sufentaniili voi aiheuttaa hengityslaman (ks. kohta 4.4) ja lisäksi heikentää yskänrefleksiä.

Muut vaikutukset keskushermostossa:

Laskimonsisäisesti annosteltujen suurten sufentaniiliannosten tiedetään aiheuttavan lihasjäykkyyttä, todennäköisesti niiden mustatumakkeeseen ja dorsaaliseen striatumiin kohdistuvan vaikutuksen takia. Hypnoottinen aktiivisuus voidaan osoittaa aivosähkökäyrätutkimuksessa.

Maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset

Sufentaniilin kipua lievittävät plasmapitoisuudet saattavat aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua ärsyttämällä kemoreseptorialuetta.

Sufentaniilin maha-suolikanavaan liittyviä vaikutuksia ovat propulsiivisen liikkeen hidastuminen, erityksen väheneminen ja maha-suolikanavan sulkijalihasten lisääntynyt lihastonius (jopa spasmit) (ks. kohta 4.4).

Sydämeen ja verisuoniin liittyvät vaikutukset

Laskimonsisäisesti annostellut pienet sufentaniiliannokset ovat yhteydessä luultavimmin vagaaliseen (kolinergiseen) aktiivisuuteen, mikä aiheuttaa lievää sydämen harvalyöntisyyttä ja vähentää hieman systeemisen verenkierron vastusta, mutta ei laske merkittävästi verenpainetta (ks. kohta 4.4). Sydämeen ja verisuoniin liittyvä vakaus on myös vähäisten sydämen esikuormitukseen, sydämen iskutilavuuteen ja sydänlihaksen hapenkulutukseen kohdistuvien vaikutusten tulosta. Sufentaniililla ei havaittu olevan suoria vaikutuksia sydänlihaksen toimintaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kivunlievitys:

Zalviso-valmisteen teho potilaan ohjaamassa kivunlievityksessä osoitettiin kolmessa faasin III kliinisessä tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin akuuttia, leikkauksen jälkeistä nosiseptiivista ja viskeraalista kipua (suuren vatsan alueen tai ortopedisen leikkauksen jälkeistä kipua): Kaksi tutkimuksista oli lumelääkekontrolloituja kaksoissokkotutkimuksia (Zalviso n= 430 potilasta; lumelääke n= 161 potilasta) ja yksi niistä oli avoin, aktiivisella vertailuaineella kontrolloitu tutkimus (Zalviso n= 177 potilasta; morfiini n= 180 potilasta).

Potilaita hoidettiin Zalviso-annossuunnitelmalla, jossa 15 mikrogrammaa sufentaniilia annettiin kielen alle tarpeen mukaan vähintään 20 minuutin lukituin antovälein 72 tunnin aikana.

Paremmuus lumelääkkeeseen nähden osoitettiin faasin III lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa ensisijainen päätetapahtuma oli kivun intensiteetissä havaitun eron aikapainotettu summa lähtötasolta 48 tuntiin (SPID48; $p \leq 0,001$) ja toissijaiset päätetapahtumat, aikapainotettu SPID ($p \leq 0,004$), kokonaiskivunlievitys ($p \leq 0,004$) ja potilaiden kokonaisarvio ($p \leq 0,007$) 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla. 48 tunnin jälkeen yli puolet Zalviso-ryhmän potilaista koki kivun lievittyneen merkittävästi (30 % vastaajista) näissä tutkimuksissa (viskeraalinen kipu 60 %, nosiseptiivinen kipu 54,9 %).

Merkittävästi suurempi osuus potilaista (78,5 %) arvioi Zalviso-kivunlievitysmenetelmän ”hyväksi” tai ”erinomaiseksi” potilaan itse ohjaamaa laskimonsisäistä morfiinilla tapahtuvaa kivunlievitystä saaneisiin potilaisiin (65,5 %) verrattuna (ensisijainen päätetapahtuma 48 tunnin kohdalla; $p = 0,007$). Kaikissa kolmessa faasin III tutkimuksessa potilaat kertoivat kivun lievittyneen kliinisesti merkittäväällä tavalla Zalviso-hoidon ensimmäisen tunnin aikana (kivun intensiteetissä havaittu ero lähtötasoon verrattuna ja kokonaiskipuvaste > 1 NRS). Zalviso arvioitiin terveydenhuollon ammattilaisten parissa myös helpommaksi käyttää ($p = 0,017$).

Kuten aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa osoitettiin, keskimääräinen aika Zalviso-annosten välillä oli ensimmäisten 48 tunnin aikana noin kaksinkertainen verrattuna potilaan itse ohjaamaan laskimonsisäiseen morfiinilla tapahtuvaan kivunlievitykseen (noin 80 minuuttia vs. noin 45 minuuttia).

Potilaat, joita hoidettiin Zalviso-valmisteella 48–72 tuntia kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa, käyttivät hyvin erilaisia määriä käytettävissä olevasta 216 annoksesta, keskimäärin 49 annosta/potilas (vaihteluväli 8–153 annosta), ja suurin osa potilasta (69,7 %) käytti 24–72 annosta.

Hengityslama

Analgeettiset Zalviso-annokset aiheuttivat kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla hengitystä lamaavia vaikutuksia. Faasin III aktiivisella vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa happisaturaation alenema oli samansuuruinen Zalviso-ryhmässä ja ryhmässä, jossa potilaat ohjasivat itse laskimonsisäistä, morfiinilla tapahtuvaa kivunlievitystä. Potilaita, joilla esiintyi riittämätöntä happisaturaatiota, oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi prosenttiosuus, kun heille oli annosteltu Zalviso-resoribletteja (19,8 %) annostelulaitteella, verrattuna potilaan itse ohjaamaan morfiinilla tapahtuvaan kivunlievitykseen i.v. (30,0 %). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimonsisäisesti annosteltuna sufentaniili aiheuttaa vähemmän hengityslamaa kuin samalla tavoin kipua lievittävät fentanylannokset.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kielen alle annostellun sufentaniilin farmakokinetiikkaa voidaan kuvata ensimmäisen asteen imeytymisen kinetiikkaa noudattavalla kolmitilamallilla. Tämä antoreitti tuottaa suuremman absoluuttisen biologisen hyötyosuuden, koska siinä vältetään suoli- ja ensikierron 3A4-entsyymimetabolialta maksassa.

Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus yksittäisen kielen alle annostellun Zalviso-annoksen jälkeen, verrattuna yhden minuutin pituiseen laskimonsisäiseen 15 mikrogramman suuruiseen sufentaniili-infuusioon oli 59 %. Tätä voidaan verrata biologiseen hyötyosuuteen, joka suun kautta tapahtuvan annostelun (nielemisen) yhteydessä on huomattavasti matalampi, 9 %. Kliinisissä tutkimuksissa biologinen hyötyosuus laskee toistuvan annostelun aikana 37,6 %. Suuonteloon tapahtuvaa annostelua tarkastelleessa tutkimuksessa biologinen hyötyosuus nousi 78 %:iin, kun tabletit asetettiin etualahampaiden eteen.

Sufentaniilin maksimipitoisuus saavutetaan noin 50 minuuttia yksittäisen annoksen jälkeen; toistuvassa annostelussa tämä laskee noin 20 minuuttiin. Kun Zalviso-valmistetta annosteltiin 20 minuutin välein, plasmapitoisuuden tasapainotila saavutettiin 13 annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Sufentaniilin keskeinen jakautumistilavuus laskimonsisäisen annostelun jälkeen on noin 14 litraa ja jakautumistilavuus tasapainotilassa noin 350 litraa.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu ensisijaisesti maksassa ja ohutsuolessa. Sufentaniili metaboloituu ihmisissä pääasiassa sytokromi P450-3A4 -entsyymijärjestelmän kautta (ks. kohta 4.5). Sufentaniili metaboloituu nopeasti useiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja tärkeimmät eliminaatioreitit ovat oksidatiivinen N- ja O-dealkylaatio.

Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma yksittäisen laskimonsisäisen annostelun jälkeen on noin 917 l/min. Noin 80 % laskimonsisäisesti annostellusta sufentaniiliannoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa. Vain 2 % annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa. Puhdistumaan eivät vaikuta rotu, sukupuoli, munuaisarvot, maksa-arvot tai muut samaan aikaan vaikuttavat CYP3A4:n substraatit.

Kliinisesti merkitykselliset plasmapitoisuudet määräytyvät lähinnä sen mukaan, kuinka nopeasti annostelun loputtua sufentaniilin plasmapitoisuus laskee C_{max}-arvosta puoleen (kontekstista riippuvainen puoliintumisaika), ei niinkään terminaalisen puoliintumisaajan mukaan. Yksittäisen

annoksen jälkeen kontekstista riippuvaisen puoliintumisajan mediaani oli 2,2 tuntia. Toistuvassa annostelussa se nousi 2,5 tuntiin. Näin ollen annostelu kielen alle pidetään huomattavasti vaikutusaikaa laskimonsisäiseen sufentaniiliannosteluun verrattuna (kontekstista riippuvainen puoliintumisaika 0,14 tuntia). Samankaltaisia kontekstista riippuvaisia puoliintumisaikoja havaittiin sekä yksittäisen annoksen että toistuvan annostelun jälkeen. Tämä osoittaa, että vaikutusaika resoribletin toistuvan annostelun jälkeen on johdonmukainen ja ennustettavissa.

Yksittäisen 15 mikrogramman sufentaniiliresoribletin annostelun jälkeen terminaalivaiheen keskimääräisten puoliintumisaikojen havaittiin olevan 6–10 tuntia. Toistuvan annostelun jälkeen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika määritettiin jopa 18 tunnin pituiseksi. Tämä johtui toistuvassa annostelussa saavutetusta korkeammasta sufentaniilin plasmapitoisuudesta ja mahdollisuudesta mitata näitä pitoisuuksia pidemmän aikaa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Zalvison käytön jälkeen potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla (N = 700) suoritettu plasman sufentaniilipitoisuuksien populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka sisälsi 75 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja 7 potilasta, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta, ei viitannut siihen, että munuaisten toiminta olisi puhdistuman merkittävä kovariaatti. Johtuen kuitenkin siitä, että vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita oli vain vähän, Zalviso-valmistetta on käytettävä näille potilaille varoen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla (N = 700) suoritettuna Zalviso-valmisteen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, joka analyysi sisälsi 13 potilasta, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta ja 6 potilasta, joilla oli vakava maksan vajaatoiminta, maksan toiminnan ei todettu olevan puhdistuman merkittävä kovariaatti. Koska potilaita, joilla oli kohtalainen tai vakava maksan vajaatoiminta, oli vain vähän, on mahdollista, että maksan toimintahäiriön mahdollista vaikutusta puhdistuman kovariaattina ei ole havaittu. Siksi Zalviso-valmistetta on käytettävä näille potilaille varoen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Zalviso-valmisteen farmakokineetikasta pediatrisilla potilailla ei ole tietoa. Farmakokineettistä tietoa sufentaniilia laskimonsisäisesti saaneista lapsipotilaista on rajallisesti.

Iäkkäät potilaat

Zalviso-valmisteen käyttöä ei tutkittu iäkkäiden potilaiden erityisryhmässä. Farmakokineettiset tiedot sufentaniilin laskimonsisäisestä annostelusta eivät tuoneet esiin ikään liittyviä eroja. Faasin III lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa noin 20 % tutkimuksiin otetuista henkilöistä oli iäkkäitä (≥ 75 -vuotiaita) ja noin 30 % tutkimuksiin otetuista henkilöistä olivat iältään 65–75 -vuotiaita. Populaatiofarmakokineettiset tutkimukset osoittivat ikään liittyvän vaikutuksen, sillä iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) puhdistuma pieneni 27 %. Koska tämä ikään liittyvä vähenemä on pienempi kuin tutkimushenkilöiden välillä havaittu 30–40 %:n vaihtelu sufentaniilin altistusarvoissa, tätä vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä, erityisesti koska Zalviso-valmistetta käytetään vain tarpeen mukaan.

Populaatiofarmakokinetiikka

Kun potilaat määräsivät itse Zalviso-valmisteen kipua lievittävän vaikutuksen, sufentaniilin plasmapitoisuudet olivat keskimäärin 60–100 pg/ml kaksi päivää kestäneessä käytössä, eikä ikään, painoindeksiin tai lievään tai kohtalaiseen munuaisten tai maksan vajaatoimintaan liittyviä vaikutuksia havaittu.

Potilaat, joiden painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa painoindeksi oli kovariaattina, osoitti, että potilaat, joiden painoindeksi oli $> 30 \text{ kg/m}^2$, ottivat annoksia tiheämmin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus

Sufentaniilin on osoitettu aiheuttavan monenlaisissa koe-eläimissä (koira, rotta, marsu, hamsteri) opioidien kaltaisia vaikutuksia annoksilla, jotka ovat kivunlievityksessä käytettäviä annoksia suurempia, ja kahdessa toistuvan annostelun tutkimuksessa, joissa sufentaniiliresoribletteja annettiin syrialaisen kultahamsterin suuhun.

Lisääntymistoksisuus

Sufentaniililla ei ollut teratogeenisiä vaikutuksia rotissa ja kaneissa. Sufentaniili aiheutti kuolleisuutta rotan ja kaniin alkioissa, kun näille annosteltiin laskimonsisäisesti raskauden aikana 10-30 päivän ajan ihmisen enimmäisannokseen nähden 2,5-kertainen määrä. Alkioiden kuolleisuuden katsottiin olevan sekundaarista ja johtuvan emoon kohdistuneesta toksisuudesta.

Toisessa tutkimuksessa, jossa rotille annettiin organogeneesin aikana ihmisen enimmäisannokseen nähden 20-kertainen annos, ei havaittu negatiivisia vaikutuksia. Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin vain silloin, kun annokset olivat merkittävästi ihmisen enimmäisannosta korkeampia, eikä niillä siksi ole kliinisessä käytössä juurikaan merkitystä.

Mutageenisuus

Sufentaniililla ei Ames-testissä havaittu mutageenisuutta. Naarasrotilla tehdyssä mikrotumatestissä ei syntynyt rakenteellisia kromosomimuutoksia, kun sufentaniilia annosteltiin yksittäisinä annoksina jopa 80 mikrogrammaa/kg (noin 2,5 kertaa ihmisen laskimonsisäinen maksimiannos).

Karsinogeenisuus

Sufentaniililla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Paikallinen siedettävyyys

Kaksi sufentaniiliresoriblettien paikallista siedettävyyttä tarkastellutta tutkimusta tehtiin hamsterin posken sisäpinnalla. Näiden tutkimusten perusteella todettiin, että Zalviso-resoribletit eivät aiheuta paikallista ärsytystä tai mahdollisuus paikallisen ärsytyksen esiintymiseen on vähäinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuainet

Mannitoli (E421)
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium

Steariinihappo
Magnesiumstearaatti
Paraoranssi (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle..

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Zalviso on pakattu polykarbonaattipatruunoihin, joista jokainen sisältää 40 resoriblettia ja on pakattu polyesterikalvo/LDPE/alumiinifolio/LDPE-annospussiin yhdessä happiabsorbentin kanssa. Zalviso-valmistetta on saatavilla yhden, 10 ja 20 patruunan pakkauksissa sekä 40 patruunan (2 x 20), 60 patruunan (3 x 20) ja 100 patruunan (5 x 20) monipakkauksissa, joissa on vastaavasti 40, 400, 800, 1.600, 2.400 ja 4.000 resoriblettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Patruunaa käytetään ainoastaan Zalviso-annostelulaitteen kanssa, joka koostuu säätökytkimestä ja annostelijasta, jotka varmistavat laitteen asianmukaisen käytön. Kun patruuna on otettu annospussista, se asetetaan heti Zalviso-annostelulaitteeseen.

Laitetta käytetään laitevalmistajan toimittamien tietojen sisältämien suositusten mukaan. Terveysthuollon ammattilaisen on noudatettava erityisiä ohjeita Zalviso-annostelulaitteen käyttökuntoon saattamiseksi. Zalviso-annostelulaitetta ei pidä käyttää, jos mikä tahansa sen osista on näkyvästi vahingoittunut.

Täysin ladattu Zalviso-annostelulaite toimii 72 tuntia ilman latausta.

Hoidon päätyttyä terveydenhuollon ammattilaisen on poistettava patruuna laitteesta ja hävitettävä käyttämättömät ja/tai vajaat patruunat paikallisten, valvottuja aineita koskevien lakien ja vaatimusten mukaisesti. Muu jäte on hävitettävä laitospöytäisten käytäntöjen ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa
Tel.: +49-241-569-0

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Zalviso-valmisteen tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, viestintävälineet, jakelutavat ja kaikki muut ohjelman piirteet mukaan lukien.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa käytyjen keskustelujen ja sopimuksen jälkeen jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Zalviso tuodaan markkinoille, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, joiden odotetaan määräävän Zalviso-valmistetta, saavat tiedotekirjeen, jossa kerrotaan, miten seuraava materiaali on heidän saatavillaan:

- Valmisteyhteenvedo (SmPC) ja pakkausseloste
- Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille

Koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- Kerro käyttöaiheesta ja sopivien potilaiden valinnasta;
- Käytä Zalviso-valmistetta valmisteyhteenvedon ohjeiden mukaisesti. Näin varmistat asianmukaisen käytön ja minimoit riskit.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1, 10 JA 20 PATRUUNAN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit
Sufentaniili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 15 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110). Lisää tietoa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi 40 resoribletin patruuna
Kymmenen patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettiä
Kaksikymmentä patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettiä

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kielen alle.
Käytetään ainoastaan Zalviso-annostelulaitteen kanssa.
Aseta Zalviso-annostelulaitteeseen heti annospussista ottamisen jälkeen.
Älä murskaa, pure tai niele tablettia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1042/001 Yksi 40 resoribletin patruuna
EU/1/15/1042/002 10 patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia
EU/1/15/1042/003 20 patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PATRUUNA OSANA MONIPAKKAUSTA (ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit
Sufentaniili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 15 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110). Lisää tietoa pakkausselosteessa

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

800 resoriblettia (kaksikymmentä 40 resoribletin patruunaa). Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kielen alle.
Käytetään ainoastaan Zalviso-annostelulaitteen kanssa.
Aseta Zalviso-annostelulaitteeseen heti annospussista ottamisen jälkeen.
Älä murskaa, pure tai niele tablettia.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOMERKINTÄ (MYÖS BLUE BOX -TEKSTI)
AINOASTAAN MONIPAKKAUKSET**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit
Sufentaniili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 15 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110). Lisää tietoa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 1600 resoriblettia [40 (2 x 20) patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia]
Monipakkaus: 2400 resoriblettia [60 (3 x 20) patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia]
Monipakkaus: 4000 resoriblettia [100 (5 x 20) patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia]

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kielen alle.
Käytetään ainoastaan Zalviso-annostelulaitteen kanssa.
Aseta Zalviso-annostelulaitteeseen heti annospussista ottamisen jälkeen.
Älä murskaa, pure tai niele tablettia.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1042/0042 x 20 patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia
EU/1/15/1042/005 3 x 20 patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia
EU/1/15/1042/006 5 x 20 patruunaa, joissa kussakin 40 resoriblettia

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit
Sufentaniili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 15 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110). Lisää tietoa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi 40 resoribletin patruuna

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kielen alle.
Käytetään ainoastaan Zalviso-annostelulaitteen kanssa.
Aseta Zalviso-annostelulaitteeseen heti annospussista ottamisen jälkeen.
Älä murskaa, pure tai niele tablettia.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
EXP ks. sivu 1
EXP ks. kääntöpuoli

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot
Lot ks. sivu 1
Lot ks. kääntöpuoli

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PATRUUNA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit
Sufentaniili
Kielen alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

LOT

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 resoriblettia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zalviso 15 mikrogrammaa resoribletit Sufentaniili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zalviso on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zalviso-valmistetta
3. Miten Zalviso-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zalviso-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zalviso on ja mihin sitä käytetään

Zalviso-valmisteen vaikuttava aine on sufentaniili, joka kuuluu vahvojen kipua lievittävien lääkkeiden, opioidien, ryhmään.

Zalviso-valmistetta käytetään aikuisille leikkauksen jälkeisen kohtalaisen ja vakavan akuutin kivun hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zalviso-valmistetta

Älä ota Zalviso-valmistetta

- jos olet allerginen sufentaniilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vakavia hengitysvaikeuksia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Zalviso-valmistetta.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen hoidon aloittamista, jos

- sinulla on jokin sairaus, joka vaikuttaa hengitykseesi (kuten astma, vinkuva hengitys tai kärsit hengästyneisyydestä). Koska Zalviso voi vaikuttaa hengitykseesi, lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailevat hengitystäsi hoidon aikana.
- sinulla on pään alueen vamma tai aivokasvain
- sinulla on ongelmia sydämen ja verenkierron toiminnassa, erityisesti jos sydämesi syke on hidastunut, sydämesi syke on epäsäännöllinen, veritilavuutesi on matala tai verenpaineesi on matala
- sinulla on kohtalaisia tai vakavia ongelmia maksan tai vakavia ongelmia munuaisten toiminnassa, sillä nämä elimet vaikuttavat siihen, kuinka elimistösi hajottaa ja erittää lääkkeen;
- olet kärsinyt lääke- tai alkoholiriippuvuudesta
- jos käytät säännöllisesti lääkärin määräämää opioidilääkettä (esim. kodeiinia, fentanyyliä, hydromorfonia, oksikodonia)
- sinulla on epätavallisen hitaat suolen liikkeet
- jos sinulla on sappirakon tai haiman sairaus.

Resoriblettien ottaminen laitteen avulla

Ennen kuin aloitat Zalviso-hoidon, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, kuinka Zalviso-annostelulaitetta käytetään. Voit sitten ottaa tabletin kivun lievittämiseksi tarpeen mukaan. Noudata ohjeita huolellisesti. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, ellet ymmärtänyt ohjeita täysin, tai jos olet epävarma annostelulaitteen oikeanlaisesta käsittelystä.

Lapset ja nuoret

Zalviso-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Zalviso

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos parhaillaan otat jotakin seuraavista:

- Lääkettä, joka saattaa vaikuttaa siihen, kuinka elimistösi hajottaa Zalviso-valmistetta, esim. ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- Lääkettä, joka saattaa tehdä sinut uneliaaksi (jolla on rauhoittava vaikutus), kuten unilääkkeitä, ahdistuksen hoitoon määrättyjä lääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai muita opioidilääkkeitä, sillä ne saattavat lisätä vakavien hengitysvaikeuksien riskiä.
- Vakavan masennuksen hoitoon määrättyjä lääkkeitä (monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä), vaikka et olisikaan ottanut niitä viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana. MAO:n estäjien käyttö on keskeytettävä vähintään kaksi viikkoa ennen Zalviso-hoidon aloittamista.
- Muita kielen alle annettavia lääkkeitä (lääkkeitä, jotka asetetaan kielen alle ja jotka liukenevat siellä) tai lääkkeitä, jotka liukenevat tai vaikuttavat suussa (esim. nystatiini, neste tai pastilli, jota pidetään suussa sieni-infektion hoidon yhteydessä), sillä niiden vaikutusta Zalviso-resoribletteihin ei ole tutkittu.

Zalviso ja alkoholi

Älä juo alkoholia käyttäessäsi Zalviso-valmistetta. Se voi lisätä vakavien hengitysvaikeuksien riskiä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Zalviso-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä, ei myöskään pidä käyttää Zalviso-valmistetta.

Sufentaniili erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa haittavaikutuksia imeväisille. Rintaruokintaa ei suositella, kun käytät Zalviso-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zalviso vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa uneliaisuutta, pyörryttävää oloa tai näköhäiriöitä. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia oireita käyttäessäsi ja käytettyäsi Zalviso-valmistetta. Voit ajaa autoa ja käyttää koneita vain, jos edellisestä Zalviso-annoksesta on kulunut riittävästi aikaa.

Zalviso sisältää paraoranssia (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110)

Zalviso sisältää väriainetta nimeltä paraoranssi (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110). Se saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Zalviso-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Resoribletit otetaan Zalviso-annostelulaitteen avulla. Annostelulaite on järjestelmä, joka antaa yksittäisen annoksen, kun se aktivoidaan. Annoksen saamisen jälkeen et pysty vapauttamaan uutta annosta 20 minuuttiin etkä pysty ottamaan enempää kuin kolme annosta tunnin aikana.

Laite toimii kolme päivää (72 tuntia). Tämä on myös hoidon suositeltu enimmäiskesto.

Zalviso asetetaan kielen alle Zalviso-annostelulaitetta käyttäen. Voit ohjata hoitoa, ja sinun tulee aktivoida laite vain tarvitessasi kivunlievitystä.

Tabletit liukenevat kielen alla, eikä niitä pidä murskata, purra tai niellä. Sinun ei pidä syödä tai juoda ja sinun pitää puhua mahdollisimman vähän 10 minuutin ajan jokaisen annoksen jälkeen.

Zalviso-valmistetta otetaan ainoastaan sairaalaolosuhteissa. Ainoastaan lääkärit, joilla on kokemusta Zalviso-valmisteen kaltaisten vahvojen kipulääkkeiden käytöstä ja tuntevat niiden mahdolliset vaikutukset erityisesti hengitykseen (ks. Varoitukset ja varotoimet yllä), saavat määrätä sitä.

Älä käytä laitetta, jos mikä tahansa sen osista on näkyvästi vahingoittunut.

Hoidon päätyttyä lääkintähenkilökunta ottaa Zalviso-annostelulaitteen ja hävittää käyttämättä jääneet tabletit asianmukaisella tavalla. Laite on rakennettu siten, että et pysty avaamaan sitä.

Jos otat Zalviso-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi

Annostelulaite pakottaa sinut odottamaan 20 minuuttia annosten välillä, jotta et ottais enemmän Zalviso-valmistetta kuin sinun pitäisi. Yliannostuksen oireisiin kuuluvat kuitenkin vakavat hengitysvaikeudet, kuten hidas ja pinnallinen hengitys, tajunnan menetys, äärimmäisen matala verenpaine, kollapsi ja lihasjäykkyys. Jos huomaat tällaisten kehittymistä, kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat vakavat hengitysvaikeudet, kuten hidas ja pinnallinen hengitys, joka saattaa johtaa jopa hengityksen pysähtymiseen tai hengityskyvyttömyyteen.

Jos huomaat jonkin yllä mainituista haittavaikutuksista, lopeta Zalviso-valmisteen käyttö ja kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä): pahoinvointi, oksentelu, kuume.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä): sekavuustila, pyörryttävä olo, päänsärky, uneliaisuus, nopeutunut sydämen syke, korkea verenpaine, matala verenpaine, ummetus, huono ruoansulatus, ihon kutina, tahdosta riippumattomat lihaskrampit, lihasten nykiminen, virtsaamisvaikeudet.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta): allergiset reaktiot, mielenkiinnon tai tunteiden puuttuminen, hermostuneisuus, uneliaisuus, tavallisesta poikkeavat tuntemukset iholla, hankaluudet lihasten liikkeen koordinaatiossa, lihasten supistuminen, refleksien epänormaali voimistuminen, näköhäiriöt, hidastunut sydämen syke, kuiva suu, liikkahikoilu, ihottuma, kuiva iho, vilunväreet, heikkous.

Yleisyys tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perusteella): vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki), kouristukset, kooma, pienikokoiset pupillit, ihon punoitus, vieroitusoireyhtymä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zalviso-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä patruunassa ja annospussissa mainitun EXP jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zalviso sisältää

- Vaikuttava aine on sufentaniili. Yksi resoribletti sisältää 15 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), vedetön kalsiumvetyfosfaatti, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium, steariinihappo, magnesiumstearaatti, paraoranssi (sunset yellow FCF, alumiinilakka) (E110) (ks. kohta 2. ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zalviso-valmistetta”)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zalviso-resoribletit ovat oransseja, tasaisia, kulmista pyöristettyjä tabletteja. Resoriblettien halkaisija on 3 mm.

Resoribletit toimitetaan patruunoissa; yksi patruuna sisältää 40 resoriblettia. Kukin patruuna on pakattu annospussiin, jossa on lisäksi happiabsorbentti.

Zalviso-valmistetta on saatavilla yhden, 10 ja 20 patruunan pakkauksissa sekä 40 patruunan (2 x 20), 60 patruunan (3 x 20) ja 100 patruunan (5 x 20) monipakkauksissa, joissa on vastaavasti 40, 400, 800, 1.600, 2.400 ja 4.000 resoriblettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa
Tel.: +49-241-569-0

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Luxemburg/Luxembourg

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe Belgia
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00
beinfo@grunenthal.com

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

Grünenthal Denmark ApS
Arne Jacobsens Allé 7
2300 København S
Tlf: +45 88883200

Nederland

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
NL-3621 ZA Breukelen
Tel:+31 (0)30 6046370
info.nl@grunenthal.com

Deutschland

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
DE-52078 Aachen
Tel: + 49 241 569-1111
service@grunenthal.com

Norge

Grünenthal Norway AS
C.J. Hambros Plass 2C
0164 Oslo
Tlf: +47 22996054

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

España

Grünenthal Pharma, S.A.
C/Dr. Zamenhof, 36
E-28027 Madrid
Tel: +34 (91) 301 93 00

Portugal

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernão Lopes, 12-8.º A
P-1495 - 190 Algés
Tel: +351 / 214 72 63 00

France

Laboratoires Grünenthal SAS
Immeuble Eurêka
19 rue Ernest Renan
CS 90001
F- 92024 Nanterre Cedex
Tél: + 33 (0)1 41 49 45 80

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: +44 (0)870 351 8960
medicalinformationie@grunenthal.com

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Tel: +39 02 4305 1

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

Grünenthal GmbH
Puh/Tel: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Frösundaviks allé 15
169 70 Solna
Tel: +46 (0)86434060

United Kingdom

Grünenthal Ltd
1 Stokenchurch Business Park
Ibstone Road, HP14 3FE – UK
Tel: +44 (0)870 351 8960
medicalinformationuk@grunenthal.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.