

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Sublingualtablette enthält 0,074 mg Gelborange S-Aluminiumsalz (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Zalviso Sublingualtabletten mit 3 mm Durchmesser sind orangefarbene flache Tabletten mit abgerundeten Rändern.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zalviso ist angezeigt zur Behandlung von akuten mäßig starken bis starken postoperativen Schmerzen bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zalviso darf nur in einem Krankenhaus angewendet werden. Zalviso darf nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrungen im Umgang mit der Opioid-Therapie und insbesondere mit Opioid-bedingten Nebenwirkungen wie Atemdepression haben (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Zalviso Sublingualtabletten werden vom Patienten selbst bei Bedarf aufgrund von Schmerzen mithilfe des Zalviso Applikationsgeräts verabreicht. Das Zalviso Applikationsgerät ist so konstruiert, dass es auf einer vom Patienten nach Bedarf gesteuerten Basis eine einzelne Sufentanil 15 Mikrogramm Sublingualtablette mit einem Mindestabstand von 20 Minuten zwischen den Dosen (Sperrzeit) über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden abgibt. Dies entspricht der empfohlenen maximalen Behandlungsdauer. Siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Studien zur Anwendung von Sufentanil Sublingualtabletten bei älteren Patienten durchgeführt. In klinischen Studien waren zirka 30 % der teilnehmenden Patienten 65 bis 75 Jahre alt. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten war ähnlich der, die bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien zur Anwendung von Sufentanil Sublingualtabletten bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt. Zur Anwendung von Sufentanil bei solchen Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Zalviso sollte bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zalviso bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur sublingualen Anwendung.

Die Zalviso Sublingualtabletten sind zur Selbstverabreichung mithilfe des Zalviso Applikationsgeräts bestimmt, das vom Patienten nur bei Schmerzen betätigt werden sollte (siehe Abschnitt 6.6).

Die abgegebene Sublingualtablette soll sich unter der Zunge auflösen und darf nicht zerdrückt, gekaut oder geschluckt werden. Die Patienten sollten nach jeder Dosis von Zalviso für 10 Minuten weder essen noch trinken und möglichst wenig reden.

Die Höchstmenge von sublingualem Sufentanil, die mit dem Zalviso Applikationsgerät innerhalb einer Stunde abgegeben werden kann, beträgt 45 Mikrogramm (3 Dosen).

Wenn der Patient wiederholt die maximale Dosis anwendet, reicht eine Patrone für einen Zeitraum von 13 Stunden und 20 Minuten. Bei Bedarf können zusätzliche Zalviso Patronen verwendet werden.

Für Hinweise zur Einstellung und Handhabung des Zalviso Applikationsgeräts vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhebliche Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Sufentanil kann eine Atemdepression hervorrufen, wobei der Schweregrad dosisabhängig ist. Die respiratorischen Wirkungen von Sufentanil sollten durch klinische Überwachung, z. B. von Atemfrequenz, Sedierungsgrad und Sauerstoffsättigung, beurteilt werden. Patienten mit beeinträchtigter Atmung oder reduzierter Atemreserve haben ein höheres Risiko. Eine durch Sufentanil hervorgerufene Atemdepression kann durch Opioid-Antagonisten aufgehoben werden. Da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten, kann eine wiederholte Verabreichung des Antagonisten erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.9).

Intrakranieller Druck

Sufentanil sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die für die zerebralen Wirkungen der CO₂-Retention besonders anfällig sein können, wie z. B. Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck oder Bewusstseinsstörung. Sufentanil kann den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzung verschleiern. Bei Patienten mit Hirntumoren ist Sufentanil mit Vorsicht anzuwenden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Sufentanil kann zu Bradykardie führen. Deshalb sollte es bei Patienten mit vorangegangener bzw. vorbestehender Bradyarrhythmie mit Vorsicht angewendet werden.

Sufentanil kann insbesondere bei hypovolämischen Patienten eine Hypotonie hervorrufen. Es sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden, um einen stabilen arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Sufentanil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann die Wirkdauer verlängert sein. Zur Anwendung von Zalviso bei solchen Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig auf Symptome einer Sufentanil-Überdosierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.9).

Missbrauchspotenzial und Toleranz

Sufentanil besitzt ein Missbrauchspotenzial. Dies sollte bei der Verordnung oder Verabreichung von Sufentanil berücksichtigt werden, wenn Bedenken wegen eines erhöhten Risikos für Missbrauch, Sucht oder Entwendung bestehen.

Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder Opioid-Abhängige benötigen unter Umständen höhere analgetische Dosen, als das Zalviso Applikationsgerät abgeben kann.

Gastrointestinale Wirkungen

Sufentanil kann als μ -Opioid-Rezeptor-Agonist die gastrointestinale Motilität verlangsamen. Deshalb sollte Zalviso bei Patienten mit Ileus-Risiko mit Vorsicht angewendet werden.

Sufentanil kann als μ -Opioid-Rezeptor-Agonist einen Spasmus des Sphincter Oddi auslösen. Deshalb sollte Zalviso bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige

Vor der Anwendung muss das medizinische Fachpersonal sicherstellen, dass die Patienten angemessen über die Bedienung des Zalviso Applikationsgeräts informiert wurden, um sich bei Bedarf die Tabletten zur Behandlung ihrer Schmerzen postoperativ selbst verabreichen zu können. Zalviso sollte nur von Patienten angewendet werden, die in der Lage sind, die Anweisungen zur Bedienung des Applikationsgeräts zu verstehen und zu befolgen. Das medizinische Fachpersonal sollte die (z. B. visuellen oder kognitiven) Fähigkeiten des Patienten zur sachgemäßen Bedienung des Applikationsgeräts berücksichtigen.

Sonstige Bestandteile

Zalviso Sublingualtabletten enthalten den Azofarbstoff Gelborange S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkung mit dem Enzym Cytochrom P450 3A4

Sufentanil wird hauptsächlich über das humane Enzym Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Ketoconazol, ein potenter CYP 3A4-Inhibitor, kann die systemische Exposition von sublingualen Sufentanil signifikant erhöhen (Anstieg des maximalen Plasmaspiegels [C_{max}] um 19 %, Zunahme der Gesamtexposition des Wirkstoffs [AUC] um 77 %) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration um 41 % verlängern. Ähnliche Wirkungen mit anderen potenten CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ritonavir) können nicht ausgeschlossen werden. Jede mit der erhöhten Exposition verbundene Veränderung der Wirksamkeit/Verträglichkeit würde in der Praxis durch eine Änderung der Dosierungsfrequenz kompensiert (siehe Abschnitt 4.2).

Das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Barbituraten, Benzodiazepinen, Neuroleptika, anderen Opioiden, Halogengasen oder anderen nicht selektiven zentral dämpfenden Substanzen (z. B. Alkohol), kann eine Atemdepression verstärken.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

Es wird generell empfohlen, MAO-Hemmer 2 Wochen vor der Behandlung mit Zalviso abzusetzen, da bei Opioid-Analgetika über eine starke und nicht vorhersehbare Potenzierung durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

Sonstige

Wechselwirkungen mit anderen sublingual angewendeten Arzneimitteln oder Arzneimitteln, die sich in der Mundhöhle auflösen oder im Mund eine Wirkung entfalten, wurden nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung mit derartigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Sufentanil während der Schwangerschaft vor, um dessen Potenzial für gesundheitsschädliche Wirkungen beurteilen zu können. Bisher gibt es keine Hinweise, dass die Anwendung von Sufentanil während der Schwangerschaft das Fehlbildungsrisiko erhöht.

Sufentanil passiert die Plazenta.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Zalviso während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Sufentanil wird bei intravenöser Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden; deshalb ist bei der Anwendung von Zalviso durch stillende Frauen Vorsicht geboten. Aufgrund des Risikos von Opioid-Wirkungen oder Toxizität bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen wird das Stillen während der Anwendung von Sufentanil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Sufentanil auf die Fertilität bei Frauen oder Männern liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sufentanil hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen während oder nach der Behandlung mit Zalviso Somnolenz, Schwindel oder Sehstörungen auftreten. Die Patienten sollten nur Fahrzeuge führen und Maschinen bedienen, wenn nach der letzten Anwendung von Zalviso ausreichend Zeit vergangen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Sufentanil ist eine Atemdepression, die potentiell zu Apnoe und Atemstillstand führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Anhand der kombinierten Sicherheitsdaten aus klinischen Studien waren Übelkeit und Erbrechen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 1/10$).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die entweder in klinischen Studien erfasst wurden oder die aus Erfahrungen mit anderen Sufentanil-haltigen Arzneimitteln nach Markteinführung stammen, sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse gemäß MedDRA- Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*	Anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustand	Apathie* Nervosität*	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerzen Sedierung	Somnolenz Parästhesie Ataxie* Dystonie* Hyperreflexie*	Krampfanfälle Koma
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Miosis
Herzerkrankungen		Erhöhte Herzfrequenz	Erniedrigte Herzfrequenz*	
Gefäßerkrankungen		Erhöhter Blutdruck Erniedrigter Blutdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemdepression	Apnoe	Atemstillstand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Obstipation Dyspepsie	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Hyperhidrose Hautausschlag Trockene Haut*	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Unwillkürliche Muskelspasmen Muskelzucken*		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber		Schüttelfrost Asthenie	Arzneimittelentzugssyndrom

* siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach längerer Anwendung anderer Substanzen mit Aktivität am μ -Opioid-Rezeptor wurden nach abrupter Unterbrechung der Behandlung Entzugssymptome beobachtet.
Einige Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Zalviso nicht beobachtet. Ihre Häufigkeit wurde anhand von Daten zur intravenösen Anwendung von Sufentanil ermittelt: häufig – Muskelzucken; gelegentlich – Überempfindlichkeit, Apathie, Nervosität, Ataxie, Dystonie, Hyperreflexie, erniedrigte Herzfrequenz und trockene Haut.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Sufentanil-Überdosierung äußert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Je nach individueller Empfindlichkeit wird das klinische Erscheinungsbild vor allem durch den Grad der Atemdepression bestimmt. Dieser kann von Hypoventilation bis Atemstillstand reichen. Andere Symptome, die auftreten können, sind Bewusstlosigkeit, Koma, kardiovaskulärer Schock und Muskelstarre.

Behandlung

Die Therapie einer Überdosierung sollte sich auf die Behandlung der Symptome des μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus einschließlich der Verabreichung von Sauerstoff konzentrieren. Hauptaugenmerk ist auf eine Obstruktion der Atemwege und auf die Notwendigkeit einer assistierten oder kontrollierten Beatmung zu richten.

Bei Auftreten einer Atemdepression sollte ein Opiat-Antagonist (z. B. Naloxon) verabreicht werden. Das schließt die Anwendung direkterer Gegenmaßnahmen nicht aus. Die im Vergleich zu Sufentanil kürzere Wirkdauer des Opiat-Antagonisten ist zu berücksichtigen. Gegebenenfalls kann der Opiat-Antagonist wiederholt oder per Infusion verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika, ATC-Code: N01AH03

Wirkmechanismus

Sufentanil ist ein synthetisches, potentes Opioid mit hoch selektiver Bindung an μ -Opioid-Rezeptoren. Sufentanil wirkt an μ -Opioid-Rezeptoren als vollständiger Agonist.

Sufentanil induziert keine Histaminfreisetzung. Alle Wirkungen von Sufentanil können sofort und vollständig durch Verabreichung eines spezifischen Antagonisten wie Naloxon aufgehoben werden.

Primäre pharmakodynamische Wirkungen

Analgesie

Man nimmt an, dass die durch Sufentanil induzierte Analgesie hauptsächlich über die Aktivierung der μ -Opioid-Rezeptoren im ZNS vermittelt wird, durch die Prozesse beeinflusst werden, die sowohl die Schmerzwahrnehmung als auch die Schmerzantwort betreffen. Beim Menschen ist die analgetische Potenz von Sufentanil 7- bis 10-fach höher als die von Fentanyl und 500- bis 1.000-fach höher als die von Morphin (peroral). Aufgrund seiner hohen Lipophilie kann Sufentanil sublingual angewendet und ein schneller Eintritt der analgetischen Wirkung erreicht werden.

Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen

Atemdepression

Sufentanil kann eine Atemdepression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4) und unterdrückt auch den Hustenreflex.

Weitere zentralnervöse Wirkungen

Es ist bekannt, dass hohe Dosen von intravenös angewendetem Sufentanil zu Muskelstarre führen, die wahrscheinlich das Ergebnis einer Wirkung auf die Substantia nigra und das Striatum ist. Eine hypnotische Aktivität kann durch Veränderungen im EEG nachgewiesen werden.

Gastrointestinale Wirkungen

Analgetisch wirksame Plasmakonzentrationen von Sufentanil können durch Reizung der Chemorezeptoren-Triggerzone Übelkeit und Erbrechen auslösen.

Die gastrointestinalen Wirkungen von Sufentanil umfassen Verminderung der propulsiven Motilität, Reduktion der Sekretion und Erhöhung des Muskeltonus (bis hin zu Spasmen) der Sphincter des Gastrointestinaltrakts (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläre Wirkungen

Niedrige Dosen von intravenösem Sufentanil, die wahrscheinlich mit vagaler (cholinerg) Aktivität verbunden sind, führen zu leichter Bradykardie und leicht reduziertem systemischem Gefäßwiderstand ohne signifikante Senkung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.4).

Die kardiovaskuläre Stabilität ist auch das Ergebnis minimaler Wirkungen auf die kardiale Vorlast, kardiale Durchflussrate und den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Direkte Wirkungen von Sufentanil auf die Myokardfunktion wurden nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Analgesie:

Die Wirksamkeit von Zalviso hinsichtlich der patientengesteuerten Analgesie wurde in 3 klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit akuten postoperativen nozizeptiven und viszerale Schmerzen (postoperative Schmerzen nach größeren Bauchoperationen und orthopädischen Eingriffen) nachgewiesen: 2 Studien waren placebokontrollierte Doppelblindstudien (Zalviso n = 430 Patienten; Placebo n = 161 Patienten) und 1 Studie war eine offene, aktiv kontrollierte Studie (Zalviso n = 177 Patienten; Morphin n = 180 Patienten).

Die Patienten wurden mit dem Zalviso-Dosierungsschema von 15 Mikrogramm Sufentanil sublingual bei Bedarf mit einer Sperrzeit von mindestens 20 Minuten über einen Zeitraum von 72 Stunden behandelt.

In den placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde die Überlegenheit gegenüber Placebo für den primären Endpunkt, die zeitgewichtete Summe der Schmerzintensitätsdifferenz gegenüber dem Ausgangswert über 48 Stunden (SPID48; $p \leq 0,001$), und die sekundären Endpunkte, zeitgewichtete SPID ($p \leq 0,004$), totale Schmerzreduktion (TOTPAR; $p \leq 0,004$) und Gesamtbeurteilung durch den Patienten ($p \leq 0,007$), über 24, 48 und 72 Stunden nachgewiesen. In diesen Studien hatte nach 48 Stunden mehr als die Hälfte der Patienten in der Zalviso-Gruppe eine relevante 30 %-ige Schmerzreduktion (viszeraler Schmerz 60 %, nozizeptiver Schmerz 54,9 %).

Die Methode der Schmerzkontrolle mit Zalviso wurde von einem signifikant höheren Anteil der Patienten (78,5 %) als „gut“ oder „ausgezeichnet“ eingestuft als die intravenöse patientengesteuerte Analgesie mit Morphin (65,5 %) (primärer Endpunkt nach 48 Stunden; $p = 0,007$). Die Patienten

berichteten in allen 3 Phase-III-Studien über eine klinisch bedeutsame Schmerzlinderung innerhalb der ersten Stunde der Behandlung mit Zalviso (Schmerzintensitätsdifferenz gegenüber dem Ausgangswert und Gesamtansprechen des Schmerzes > 1 NRS). Zalviso wurde von medizinischem Fachpersonal auch als einfacher anzuwenden eingestuft ($p = 0,017$).

Wie in der aktiv kontrollierten Studie nachgewiesen wurde, war die durchschnittliche Zeit zwischen den Dosen während der ersten 48 Stunden bei Zalviso annähernd doppelt so lang wie bei der intravenösen patientengesteuerten Analgesie mit Morphin (etwa 80 Minuten im Vergleich zu etwa 45 Minuten).

Die Patienten, die in den drei kontrollierten Studien mit Zalviso zwischen 48 und 72 Stunden behandelt wurden, wendeten eine breite Spanne der verfügbaren 216 Dosen an. Der Mittelwert der angewendeten Dosen betrug 49 Dosen je Patient (Bereich 8-153 Dosen), wobei die Mehrzahl der Patienten (69,7 %) zwischen 24 und 72 Dosen anwendete.

Atemdepression

Analgetische Dosen von Zalviso führten in den klinischen Studien bei einigen Patienten zu atemdepressorischen Wirkungen. In der aktiv kontrollierten Phase-III-Studie war das Ausmaß der Abnahme der Sauerstoffsättigung zwischen der Zalviso-Gruppe und der Gruppe mit intravenösem patientengesteuertem Morphin vergleichbar. Nach Verabreichung von Zalviso Sublingualtabletten mit dem Applikationsgerät kam es jedoch bei einem statistisch signifikant niedrigeren Prozentsatz von Patienten zu Episoden einer Sauerstoffentsättigung (19,8 %) als in der Gruppe mit i.v. Morphin-PCA (30,0 %). Klinische Studien haben gezeigt, dass intravenös angewendetes Sufentanil seltener eine Atemdepression hervorruft als äquianalgetische Dosen von Fentanyl.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Sufentanil nach sublingualer Anwendung kann als Drei-Kompartiment-Modell mit Resorption erster Ordnung beschrieben werden. Diese Art der Anwendung führt durch Vermeidung des intestinalen Metabolismus und des *First-Pass*-Metabolismus durch CYP 3A4 in der Leber zu einer höheren absoluten Bioverfügbarkeit.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Einzelgabe von Zalviso betrug relativ zu einer einminütigen intravenösen Infusion von 15 Mikrogramm Sufentanil 59 %. Im Vergleich dazu ist die Bioverfügbarkeit von 9 % nach oraler Einnahme (geschluckt) deutlich niedriger. In klinischen Studien sank die Bioverfügbarkeit bei wiederholter Anwendung auf 37,6 %.

Eine Studie mit buccaler Anwendung zeigte eine erhöhte Bioverfügbarkeit von 78 %, wenn die Tabletten vor den unteren Schneidezähnen platziert wurden.

Maximale Konzentrationen von Sufentanil werden etwa 50 Minuten nach einer Einzeldosis erreicht; diese Zeit verkürzt sich nach wiederholter Gabe auf annähernd 20 Minuten. Wurde Zalviso alle 20 Minuten angewendet, wurden nach 13 Dosen Steady-State-Plasmakonzentrationen erreicht.

Verteilung

Das zentrale Verteilungsvolumen nach intravenöser Anwendung von Sufentanil beträgt ungefähr 14 Liter und das Verteilungsvolumen im *Steady State* etwa 350 Liter.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich in Leber und Dünndarm. Sufentanil wird beim Menschen überwiegend durch das Enzymsystem Cytochrom P450 3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 4.5). Sufentanil wird rasch zu einer Reihe von inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei die oxidative N- und O-Dealkylierung die hauptsächlichsten Abbauewege sind.

Elimination

Die Gesamtplasmaclearance nach einmaliger intravenöser Gabe beträgt etwa 917 l/min. Annähernd 80 % der intravenös angewendeten Dosis von Sufentanil werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nur 2 % der Dosis werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Clearance wird weder durch ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Nierenfunktionsparameter, Leberfunktionsparameter noch durch gleichzeitige Anwendung von CYP 3A4-Substraten beeinflusst.

Klinisch relevante Plasmaspiegel werden überwiegend eher durch die Zeit bestimmt, in der nach Absetzen der Anwendung die Sufentanil-Plasmakonzentration von C_{\max} auf 50 % der C_{\max} abfällt (kontextsensitive Halbwertszeit bzw. $CST_{1/2}$) als durch die terminale Halbwertszeit. Nach einer Einzeldosis betrug die mediane $CST_{1/2}$ 2,2 Stunden und stieg nach Mehrfachgabe auf einen Medianwert von 2,5 Stunden an. Die sublinguale Anwendung verlängert somit die Wirkdauer von intravenös angewendetem Sufentanil ($CST_{1/2}$ 0,14 Stunden) erheblich. Nach Einzelgabe und nach wiederholter Anwendung wurden ähnliche $CST_{1/2}$ -Werte beobachtet, was beweist, dass die Wirkdauer nach Mehrfachgabe der Sublingualtablette vorhersehbar und konstant ist.

Nach Einzelgabe einer 15 Mikrogramm Sufentanil Sublingualtablette wurden mittlere terminale Halbwertszeiten im Bereich von 6 bis 10 Stunden beobachtet. Nach Mehrfachgaben wurde eine längere mittlere terminale Halbwertszeit von bis zu 18 Stunden festgestellt, was auf die höheren Plasmakonzentrationen von Sufentanil nach wiederholter Gabe und auf die Möglichkeit, diese Konzentrationen über einen längeren Zeitraum quantifizieren zu können, zurückzuführen ist.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Sufentanil-Plasmakonzentrationen nach Anwendung von Zalviso bei Patienten und gesunden Probanden ($n = 700$), die 75 Patienten mit mäßig eingeschränkter und 7 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion einschloss, wurde die Nierenfunktion nicht als signifikante Kovariate der Clearance identifiziert. Aufgrund der begrenzten Anzahl der untersuchten Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte Zalviso bei derartigen Patienten jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Zalviso bei Patienten und gesunden Probanden ($n = 700$), die 13 Patienten mit mäßig eingeschränkter und 6 Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion einschloss, wurde die Leberfunktion nicht als signifikante Kovariate der Clearance identifiziert. Aufgrund der begrenzten Anzahl der Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion konnte ein potenzieller Effekt der Leberfunktionsstörung als Kovariate der Clearance möglicherweise nicht nachgewiesen werden. Deshalb sollte Zalviso bei derartigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Zalviso bei Kindern und Jugendlichen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Die pharmakokinetischen Daten zur intravenösen Gabe von Sufentanil bei Kindern sind begrenzt.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Zalviso bei älteren Patienten wurden keine speziellen Populationsstudien durchgeführt. Pharmakokinetische Daten aus Untersuchungen mit intravenöser Anwendung von Sufentanil ergaben keine altersbedingten Unterschiede. In den placebokontrollierten Phase-III-Studien waren ungefähr 20 % der eingeschlossenen Patienten in höherem Alter (≥ 75 Jahre) und etwa 30 % 65 bis 75 Jahre alt. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte einen Alterseffekt, d. h. eine Abnahme der Clearance bei älteren Menschen (über 65 Jahre) um 27 %. Da diese altersbedingte Abnahme geringer ist als die beobachtete interindividuelle Variabilität der Expositionsparameter von Sufentanil von 30-40 %, wird dieser Effekt nicht als klinisch relevant angesehen, insbesondere wenn man davon ausgeht, dass Zalviso nur „bei Bedarf“ angewendet wird.

Populationspharmakokinetik

Wenn die Patienten die Dosierung selbst steuerten, um mit Zalviso eine analgetische Wirkung zu erzielen, lagen die Sufentanil-Plasmakonzentrationen während einer zweitägigen Anwendung im Durchschnitt bei 60-100 pg/ml. Alter, Body-Mass-Index (BMI) oder leichte bis mäßige Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion hatten darauf keinen Einfluss.

Patienten mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit dem BMI als Kovariate zeigte, dass sich Patienten mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ Zalviso häufiger verabreichten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Sufentanil induzierte bei einer Vielzahl von Labortieren (Hunde, Ratten, Meerschweinchen, Hamster) in Dosen, die über den Analgesie-induzierenden Dosen lagen, und in zwei Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, in denen Sufentanil Sublingualtabletten Syrischen Goldhamstern buccal verabreicht wurden, Opioid-ähnliche Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Sufentanil war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. In Dosen vom 2,5-fachen der maximalen Dosis beim Menschen, die Ratten und Kaninchen während der Trächtigkeit über einen Zeitraum von 10-30 Tagen intravenös verabreicht wurden, verursachte Sufentanil Embryoletalität. Die embryoletale Wirkung wurde als Folge der Toxizität für das Muttertier angesehen.

In einer anderen Studie an Ratten, die mit dem 20-fachen der maximalen Dosis beim Menschen in der Phase der Organogenese behandelt wurden, wurden keine negativen Wirkungen beobachtet. Die präklinischen Wirkungen wurden nur nach Verabreichung von Dosen beobachtet, die signifikant über der maximalen Dosis beim Menschen lagen und sind daher für die klinische Anwendung von geringer Relevanz.

Mutagenität

Der Ames-Test ergab keine mutagene Aktivität von Sufentanil. Im Mikrokerntest an weiblichen Ratten führten intravenöse Einzeldosen von Sufentanil in einer Höhe von 80 $\mu\text{g/kg}$ (etwa das 2,5-fache der maximalen intravenösen Dosis beim Menschen) nicht zu strukturellen Chromosomenmutationen.

Karzinogenität

Mit Sufentanil wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Lokale Verträglichkeit

Mit Sufentanil Sublingualtabletten wurden zwei Studien zur lokalen Verträglichkeit in der Hamsterbackentasche durchgeführt. Aus diesen Studien wurde geschlossen, dass Zalviso Sublingualtabletten kein oder nur ein minimales Potenzial für lokale Reizungen haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Calciumhydrogenphosphat
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Gelborange S-Aluminiumsalz (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zalviso wird in einer Polycarbonat-Patrone geliefert, die 40 Sublingualtabletten enthält und in einem Beutel aus Polyesterfilm/LDPE/Aluminiumfolie/LDPE mit einem Sauerstoffabsorber verpackt ist. Zalviso ist in Packungen mit 1, 10 und 20 Patronen sowie in Mehrfachpackungen mit 40 (2 Packungen à 20), 60 (3 Packungen à 20) und 100 (5 Packungen à 20) Patronen erhältlich, entsprechend 40, 400, 800, 1.600, 2.400 bzw. 4.000 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patrone sollte nur mit dem aus einer Steuerungseinheit und einer Dispensiereinheit bestehenden Zalviso Applikationsgerät angewendet werden, damit die korrekte Anwendung dieses Systems gewährleistet ist.

Nach Entnahme aus dem Beutel sollte die Patrone sofort in das Zalviso Applikationsgerät eingesetzt werden.

Das Gerät sollte wie in der vom Gerätehersteller gelieferten Gebrauchsanweisung empfohlen verwendet werden.

Die Anweisungen für die Einstellung des Zalviso Applikationsgeräts durch das medizinische Fachpersonal müssen sorgfältig befolgt werden.

Das Zalviso Applikationsgerät darf nicht verwendet werden, wenn irgendein Bestandteil sichtbar beschädigt ist.

Das voll aufgeladene Zalviso Applikationsgerät ist ohne Wiederaufladung bis zu 72 Stunden funktionsfähig.

Nach dem Absetzen der Behandlung muss das medizinische Fachpersonal die Patrone aus dem Gerät entfernen und nicht verwendete und/oder nicht vollständig leere Patronen entsprechend den nationalen Anforderungen für Betäubungsmittel/Suchtmittel beseitigen. Nicht verwendetes Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Zalviso muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms übereinkommen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass im Anschluss an Diskussionen und die Absprache mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedsstaat, in dem Zalviso eingeführt wird, alle Ärzte, die erwartungsgemäß Zalviso verordnen werden, durch einen Informationsbrief über den Zugang zu folgenden Elementen informiert werden bzw. folgende Elemente erhalten:

- Fachinformation und Packungsbeilage
- Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal

Das Schulungsmaterial soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Informationen über das Anwendungsgebiet und über die angemessene Auswahl der Patienten;
- Anwendung von Zalviso entsprechend der Anleitung in der Fachinformation, um die sachgemäße Anwendung sicherzustellen und die Risiken zu minimieren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für 1, 10 und 20 Patronen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten
Sufentanil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S-Aluminiumsalz (E110). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Patrone mit 40 Sublingualtabletten
10 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten
20 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur sublingualen Anwendung.
Nur mit dem Zalviso Applikationsgerät anwenden.
Nach Entnahme aus dem Beutel sofort in das Zalviso Applikationsgerät einsetzen.
Die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1042/001 1 Patrone mit 40 Sublingualtabletten
EU/1/15/1042/002 10 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten
EU/1/15/1042/003 20 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENVERPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten
Sufentanil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S-Aluminiumsalz (E110). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

800 Sublingualtabletten (20 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten). Bestandteil der Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur sublingualen Anwendung.
Nur mit dem Zalviso Applikationsgerät anwenden.
Nach Entnahme aus dem Beutel sofort in das Zalviso Applikationsgerät einsetzen.
Die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES ETIKETT (MIT BLUE BOX) NUR MEHRFACHPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten
Sufentanil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S-Aluminiumsalz (E110). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 1.600 Sublingualtabletten [40 Patronen (2 Packungen à 20) mit je 40 Sublingualtabletten]

Mehrfachpackung: 2.400 Sublingualtabletten [60 Patronen (3 Packungen à 20) mit je 40 Sublingualtabletten]

Mehrfachpackung: 4.000 Sublingualtabletten [100 Patronen (5 Packungen à 20) mit je 40 Sublingualtabletten]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur sublingualen Anwendung.

Nur mit dem Zalviso Applikationsgerät anwenden.

Nach Entnahme aus dem Beutel sofort in das Zalviso Applikationsgerät einsetzen.

Die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1042/004 2 x 20 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten
EU/1/15/1042/005 3 x 20 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten
EU/1/15/1042/006 5 x 20 Patronen mit je 40 Sublingualtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten
Sufentanil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S-Aluminiumsalz (E110). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Patrone mit 40 Sublingualtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur sublingualen Anwendung.
Nur mit dem Zalviso Applikationsgerät anwenden.
Nach Entnahme aus dem Beutel sofort in das Zalviso Applikationsgerät einsetzen.
Die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP
EXP siehe Seite 1
EXP siehe Rückseite

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot
Lot siehe Seite 1
Lot siehe Rückseite

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**PATRONE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten
Sufentanil
Zur sublingualen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 Sublingualtabletten

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten Sufentanil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zalviso und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zalviso beachten?
3. Wie ist Zalviso anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zalviso aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zalviso und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Zalviso ist Sufentanil, das zu einer Gruppe von starken Schmerzmitteln gehört, die Opioide genannt werden.

Zalviso wird bei Erwachsenen zur Behandlung von akuten mäßig starken bis starken Schmerzen nach einer Operation angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zalviso beachten?

Zalviso darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sufentanil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwere Atemprobleme haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zalviso anwenden.

Informieren Sie vor der Behandlung Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal,

- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die Ihre Atmung beeinträchtigt (wie Asthma, pfeifende Atemgeräusche oder Kurzatmigkeit). Da Zalviso Ihre Atmung beeinträchtigen kann, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihre Atmung während der Behandlung kontrollieren;
- wenn Sie eine Kopfverletzung oder einen Hirntumor haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Herzen und Ihrem Kreislauf haben, insbesondere langsamen Herzschlag, unregelmäßige Herzschläge, geringes Blutvolumen oder niedrigen Blutdruck;
- wenn Sie an einer mittelschweren bis schweren Lebererkrankung oder einer schweren Nierenerkrankung leiden, da diese Organe Einfluss darauf haben, wie Ihr Körper das Arzneimittel abbaut und ausscheidet;
- wenn Ihre Vorgeschichte Arzneimittel- oder Alkoholmissbrauch aufweist;
- wenn Sie regelmäßig ein verordnetes Opioid-Arzneimittel anwenden (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon);
- wenn Sie einen ungewöhnlich trägen Darm haben;

- wenn Sie eine Erkrankung der Gallenblase oder der Bauchspeicheldrüse haben.

Anwendung der Sublingualtabletten mit dem Gerät

Bevor Sie mit der Anwendung von Zalviso Sublingualtabletten beginnen, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal zeigen, wie Sie das Zalviso Applikationsgerät bedienen müssen. Danach sind Sie in der Lage, bei Bedarf eine Tablette anzuwenden, um Ihre Schmerzen zu lindern. Befolgen Sie die Anweisungen sorgfältig. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie die Anweisungen nicht ganz verstanden haben oder sich nicht sicher sind, wie das Applikationsgerät richtig zu bedienen ist.

Kinder und Jugendliche

Zalviso sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Zalviso zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die einen Einfluss darauf haben könnten, wie Ihr Körper Zalviso abbaut, z. B. Ketoconazol, das zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet wird.
- Arzneimittel, die Sie schläfrig machen könnten (die eine beruhigende Wirkung haben), wie Schlaftabletten, Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen, Beruhigungsmittel (Tranquilizer) oder andere Opioid-Arzneimittel, da sie das Risiko schwerer Atemprobleme erhöhen können.
- Arzneimittel zur Behandlung schwerer Depressionen (Monoaminoxidase[MAO]-Hemmer), auch wenn Sie diese in den letzten 2 Wochen eingenommen haben. Die Einnahme von MAO-Hemmern muss mindestens 2 Wochen vor der Anwendung von Zalviso beendet werden.
- Andere Arzneimittel, die auch sublingual angewendet werden (Arzneimittel, die unter die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflösen), oder Arzneimittel, die sich in Ihrem Mund auflösen oder ihre Wirkung im Mund entfalten (z. B. Nystatin, eine Flüssigkeit oder Lutschtabletten, die zur Behandlung von Pilzinfektionen im Mund gehalten werden), da ihre Auswirkung auf Zalviso nicht untersucht wurde.

Anwendung von Zalviso zusammen mit Alkohol

Trinken Sie während der Anwendung von Zalviso keinen Alkohol. Er kann das Risiko erhöhen, dass schwere Atemprobleme auftreten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Zalviso sollte während der Schwangerschaft oder von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Sufentanil geht in die Muttermilch über und kann bei dem gestillten Säugling Nebenwirkungen hervorrufen. Stillen wird nicht empfohlen, wenn Sie Zalviso anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zalviso beeinträchtigt Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen führen kann. Sie sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie während oder nach der Behandlung mit Zalviso derartige Beschwerden bemerken. Sie dürfen nur Fahrzeuge führen und Maschinen bedienen, wenn nach Ihrer letzten Anwendung von Zalviso ausreichend Zeit vergangen ist.

Zalviso enthält Gelborange S-Aluminiumsalz (E110)

Zalviso enthält den Azofarbstoff Gelborange S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

3. Wie ist Zalviso anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Sublingualtabletten werden mithilfe des Zalviso Applikationsgeräts angewendet. Dabei handelt es sich um ein System, das eine einzelne Tablette abgibt, nachdem es aktiviert wurde. Nachdem Sie eine Dosis erhalten haben, können Sie in den nächsten 20 Minuten keine weitere Dosis entnehmen. Sie können während einer Stunde nicht mehr als 3 Dosen anwenden.

Das Gerät funktioniert 3 Tage (72 Stunden). Das entspricht auch der empfohlenen maximalen Dauer Ihrer Behandlung.

Zalviso wird mithilfe des Zalviso Applikationsgeräts unter die Zunge gelegt. Sie können Ihre Behandlung selbst steuern und sollten das Gerät nur aktivieren, wenn eine Schmerzlinderung benötigt wird.

Die Tabletten lösen sich unter Ihrer Zunge auf und dürfen nicht zerdrückt, gekaut oder geschluckt werden. Nach jeder Dosis sollten Sie 10 Minuten lang weder essen noch trinken und möglichst wenig sprechen.

Zalviso darf nur im Krankenhaus angewendet werden. Es wird nur von Ärzten verordnet, die Erfahrung mit der Anwendung von starken Schmerzmitteln wie Zalviso haben und die Auswirkungen kennen, die diese auf Sie und vor allem auf Ihre Atmung haben können (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ weiter oben).

Verwenden Sie das Gerät nicht, wenn irgendein Bestandteil sichtbar beschädigt ist.

Nach Ihrer Behandlung wird das medizinische Personal das Zalviso Applikationsgerät entfernen und nicht verwendete Tabletten sachgemäß entsorgen. Das Gerät ist so konstruiert, dass Sie es nicht öffnen können.

Wenn Sie eine größere Menge von Zalviso angewendet haben, als Sie sollten

Das Applikationsgerät gibt nur alle 20 Minuten eine Dosis frei. Dadurch wird verhindert, dass Sie mehr Zalviso anwenden, als Sie sollten. Zu den Anzeichen einer Überdosierung gehören jedoch schwere Atemprobleme wie langsame und flache Atmung, Bewusstlosigkeit, extrem niedriger Blutdruck, Kollaps und Muskelstarre. Sollten sich derartige Anzeichen entwickeln, informieren Sie umgehend einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind schwere Atemprobleme, wie langsame und flache Atmung, die sogar zum Aussetzen der Atmung oder zu Atmungsunfähigkeit führen können. Falls es bei Ihnen zu derartigen Nebenwirkungen kommt, müssen Sie die Anwendung von Zalviso beenden und umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Übelkeit, Erbrechen, Fieber.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Verwirrheitszustand, Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, erhöhter Herzschlag, hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Verstopfung, Verdauungsstörung, Juckreiz der Haut, unwillkürliche Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): allergische Reaktionen, Interessen- oder Emotionslosigkeit, Nervosität, Schläfrigkeit, Missempfindungen der Haut, Störungen der Koordination von Muskelbewegungen, Muskelkontraktionen, übersteigerte Reflexe, Sehstörungen, erniedrigter Herzschlag, Mundtrockenheit, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag, trockene Haut, Schüttelfrost, Schwäche.

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer Schock), Krampfanfälle, Koma, Verengung der Pupillen, Hautrötung, Entzugssyndrom.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zalviso aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie das medizinische Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zalviso enthält

- Der Wirkstoff ist Sufentanil. Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelborange S-Aluminiumsalz (E110) (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Zalviso beachten?“)

Wie Zalviso aussieht und Inhalt der Packung

Zalviso Sublingualtabletten sind orangefarbene flache Tabletten mit abgerundeten Rändern. Die Sublingualtabletten haben einen Durchmesser von 3 mm.

Die Sublingualtabletten werden in Patronen geliefert; jede Patrone enthält 40 Sublingualtabletten. Jede Patrone ist in einem Beutel verpackt, der einen Sauerstoffabsorber enthält.

Zalviso Sublingualtabletten sind in Packungen mit 1, 10 und 20 Patronen sowie in Mehrfachpackungen mit 40 (2 Packungen à 20), 60 (3 Packungen à 20) und 100 (5 Packungen à 20) Patronen erhältlich, entsprechend 40, 400, 800, 1.600, 2.400 bzw. 4.000 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 (0)241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 (0)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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)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 (0)241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 (0)241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 (0)241 569-0

Suomi/Finland

Grünenthal GmbH
Puh/Tel: + 49 (0)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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.