

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks keelealune tablett sisaldab 15 mikrogrammi sufentaniili (tsitraadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks keelealune tablett sisaldab 0,074 mg päikeseloojangukollast FCF-alumiiniumlakki (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Keelealune tablett.

Zalviso keelealused tabletid on 3 mm läbimõõduga ja oranži värvi, lamedapinnalised ümarate servadega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zalviso on näidustatud ägeda mõõduka kuni tugeva operatsioonijärgse valu raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zalvisot tohib manustada ainult haiglas. Zalvisot tohivad määrata ainult opioiddravis kogenud arstid, eriti mis puudutab opioidide kõrvaltoimeid nagu respiratoorne depressioon (vt lõik 4.4).

Annustamine

Zalviso keelealuseid tablette peab patsient valu leevendamiseks ise manustama, kasutades Zalviso manustamisseadet. Zalviso manustamisseade väljastab korraga ühe 15 mg sufentaniili keelealuse tableti. Väljastamist reguleerib patsient vastavalt vajadusele, kusjuures annuste vahele peab jääma vähemalt 20 minutit (lukustusintervall). Annustamisperiood kestab kuni 72 tundi, mis on maksimaalne soovitatav ravi kestus. Vt lõik „Manustamisviis“.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole sufentaniili keelealuste tablettidega uuringuid läbi viidud. 30% kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest olid 65...75-aastased. Ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel sarnanes noorematel täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 5.2).

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustus

Maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole sufentaniili keelealuste tablettidega uuringuid läbi viidud. Sufentaniili kasutamise kohta sellistel patsientidel on vähe andmeid. Mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustuse või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb Zalviso manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Zalviso ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult keelealune kasutamine.

Patsient peab Zalviso manustamiseadme abil Zalviso keelealuseid tablette ise manustama ning seda tuleb teha vaid valu leevendamiseks (vt lõik 6.6).

Väljastatud keelealune tablett peab keele all ära sulama ja seda ei tohi purustada, närida ega alla neelata. Pärast iga Zalviso annust peab patsient 10 minutit hoiduma söömisest ja joomisest ning võimalikult vähe rääkima.

Keelealuse sufentaniili maksimumannus, mida saab Zalviso manustamiseadme abil ühe tunni jooksul väljastada, on 45 mikrogrammi (3 annust).

Juhul, kui patsient kasutab korduvalt maksimumannuseid, kestab üks kolbampull 13 tundi ja 20 minutit. Vajadusel võib kasutusele võtta uusi Zalviso kolbampulle.

Zalviso manustamiseadme kasutuseelsed ettevalmistus- ja kasutusjuhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Oluline respiratoorne depressioon.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Respiratoorne depressioon

Sufentaniil võib põhjustada respiratoorset depressiooni, mille raskusaste on annusespetsiifiline. Sufentaniili respiratoorseid toimeid tuleb hinnata kliinilise jälgimisega, nt monitoorides hingamissagedust, sedatsiooni määra ja hapnikutaset. Suurem oht ähvardab patsiente, kellel on hingamisfunktsiooni kahjustus või vähenenud reservmaht. Sufentaniilist tingitud respiratoorset depressiooni on võimalik reverseerida opiooni antagonistidega. Vajalikuks võib osutada antagonistide korduvmanustamine, kuna respiratoorne depressioon võib kesta kauem kui antagonistide toime (vt lõik 4.9).

Koljusisene rõhk

Sufentaniili tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võivad olla eriti vastuvõtlikud CO₂ peetuse tserebraalsele toimele, nt patsientidel, kellel esineb märke kolju siserõhu tõusust või teadvusehäiretest. Sufentaniil võib varjata peatraumaga patsientide kliinilist seisundit. Sufentaniili tuleb kasutada ettevaatusega ajukasvajatega patsientidel.

Kardiovaskulaarne toime

Sufentaniil võib esile kutsuda bradükardiat. Seetõttu tuleb seda kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis või olemasolev bradüarütmia.

Sufentaniil võib põhjustada hüpotensiooni, seda eriti hüpovoleemiaga patsientidel. Stabiilse arteriaalse rõhu säilitamiseks tuleb kasutusele võtta asjakohased meetmed.

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustus

Sufentaniil metaboliseerub peamiselt maksas ning eritub uriini ja väljaheitega. Raske maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib toime kestus pikeneda. Zalviso kasutamise kohta sellistel patsientidel on vähe andmeid. Mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida sufentaniili üleannustamise sümptomite osas (vt lõik 4.9).

Sõltuvuse tekkevõimalus ja tolerantsus

Sufentaniil võib tekitada sõltuvust. Sellega tuleb arvestada sufentaniili manustamisel olukorras, kus esineb kuritarvitamise, sõltuvuse või meelelahutusliku kasutamise suurenenud oht.

Pikaajalisel opioidravil olevad patsiendid või opioidsõltlased võivad vajada suuremaid analgeetilisi annuseid kui Zalviso manustamisega väljastab.

Toime seedetraktil

Kuna sufentaniil on μ -opioidi retseptori agonist, võib see aeglustada seedetrakti mootorikat. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Zalviso kasutamisel iileuse tekkeriskiga patsientidel.

Kuna sufentaniil on μ -opioidi retseptori agonist, võib see põhjustada Oddi sulgurlihase krampe. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Zalviso kasutamisel patsientidel, kellel on sapiteede haigus, k.a äge pankreatiit.

Muud

Tervishoiutöötajad peavad enne ravimi kasutamist tagama patsientide asjakohase nõustamise Zalviso manustamisega osas, et nad oskaksid ise vastavalt vajadusele operatsioonijärgse valu vaigistamiseks tablette manustada. Zalvisot tohivad kasutada ainult patsiendid, kes mõistavad manustamisega kasutusjuhiseid ja suudavad neid järgida. Tervishoiutöötaja peab arvestama patsiendi suutlikkusega (nt visuaalne või kognitiivne) seadet asjakohaselt kasutada.

Abiained

Zalviso keelealused tabletid sisaldavad asovärvainet päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime tsütokroom P450 3A4 ensüümiga

Sufentaniil metaboliseerub peamiselt inimese tsütokroom P450 3A4 ensüümi toimet. Ketokonasool, tugev CYP3A4 inhibiitor, võib oluliselt suurendada keelealuse sufentaniili plasmakontsentratsiooni [maksimaalse plasmasisalduse (C_{max}) tõus 19%, üldine ekspositsioon ravimile (AUC) suurenenud 77%] ning pikendada maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kuluvat aega 41% võrra. Sarnaseid toimeid teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ritonaviir) ei saa välistada. Suurenenud plasmakontsentratsiooniga seonduvaid mis tahes muutusi efektiivsuses/talutavuses kompenseeritakse praktikas annustamissageduse kohandamisega (vt lõik 4.2).

Kesknärvisüsteemi (KNS) depressandid

Samaaegne kasutamine KNS depressantide, sh barbituraatide, bensodiasepiinide, neuroleptikumide või muude opioidide, halogeengaaside või muude mitteselektiivsete KNS depressantidega (nt alkohol) võib võimendada respiratoorset depressiooni.

Monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibiitor

Üldiselt on soovitatav katkestada MAO inhibiitorite kasutamine 2 nädalat enne Zalviso-ravi alustamist, sest opioidsete analgeetikumide kasutamisel on teatatud raskest ja ootamatust MAO inhibiitorite toime tugevnemisest.

Muud

Koostoimeid muude keelealuste ravimitega või ravimitega, mis peavad suuõõnes lahustuma/toimima, ei ole uuritud ja samaaegset manustamist tuleb vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sufentaniili kasutamise kohta rasedatel puuduvad andmed, mille alusel hinnata selle võimalikke kahjulikke toimeid. Hetkel puuduvad viited, et sufentaniili kasutamine raseduse ajal suurendaks kaasasündinud väärarengute riski.

Sufentaniil läbib platsenta.

Loomuuringud on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Zalvisot ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Intravenoosselt manustatud sufentaniil eritub rinnapiima; seetõttu tuleb olla ettevaatlik Zalviso manustamisel rinnaga toitvatele naistele. Rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele avalduva opioidide toime või toksilisuse riski tõttu ei ole imetamine sufentaniili manustamise ajal soovitatav (vt lõik 4.9).

Fertiilsus

Puuduvad andmed sufentaniili toime kohta naiste või meeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sufentaniil mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega, kui neil esineb pärast ravi või ravi ajal Zalvisoga unisust, pearinglust või nägemishäireid. Patsiendid tohivad sõita ja kasutada masinaid, kui Zalviso viimasest manustamisest on möödunud piisavalt aega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sufentaniili kõige raskem kõrvaltoime on respiratoorne depressioon, mis võib põhjustada apnoed ja hingamisseiskust (vt lõik 4.4).

Kliinilistest uuringutest saadud kombineeritud ohutusandmeil teatati kõige sagedamini (esinemissagedus $\geq 1/10$) järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus ja oksendamine.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati kas kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse kogemuse põhjal muude sufentaniili sisaldavate ravimitega. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt.

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$(< 1/10\ 000)$
Teadmata	Ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus*	anafülaktiline šokk
Psühhiaatrilised häired		segasusseisund	apaatia* närvilisus*	
Närvisüsteemi häired		pearinglus peavalu sedatsioon	unisus paresteesia ataksia* düstoonia* hüperrefleksia*	krambid kooma
Silma kahjustused			nägemishäired	mioos
Südame häired		südame löögisageduse kiirenemine	südame löögisageduse aeglustumine*	
Vaskulaarsed häired		vererõhu tõus vererõhu langus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		respiratoorne depressioon	apnoe	hingamisseiskus
Seedetrakti häired	iiveldus oksendamine	kõhukinnisus düspepsia	suukuivus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		sügelus	hüperhidroos lööve nahakuivus*	erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		tahtmatud lihaskrambid Lihastõmbused*		
Neerude ja kuseteede häired		kusepeetus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	püreeksia		külmavärinad asteenia	ravimi ärajätusündroom

* Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pärast μ -opioidi retseptorile toimet avaldavate muude ravimite pikaajalist kasutamist täheldati pärast ravi järsku katkestamist ärajätusümptomeid.

Zalviso kliinilistes uuringutes mõnda kõrvaltoimet ei täheldatud. Nende sagedused leiti sufentaniili intravenoosse manustamise andmetest: sage – lihastõmbused; aeg-ajalt – ülitundlikkus, apaatia, närvilisus, ataksia, düstoonia, hüperrefleksia, südame löögisageduse aeglustumine ja nahakuivus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Sufentaniili üleannustamine avaldub ravimi farmakoloogilise toime liialdatud väljendumises. Individuaalse tundlikkuse alusel lähtutakse kliinilise seisundi määramisel respiratoorse depressiooni raskusastmest. See võib ulatuda hüpoventilatsioonist kuni hingamisseiskuseni. Muude sümptomite hulka võivad kuuluda teadvuse kadu, kooma, kardiovaskulaarne šokk ja lihasjäikus.

Ravi

Üleannustamise ravimisel peab põhirõhk olema suunatud μ -opioid retseptori agonismi sümptomite ravile, mis hõlmab muuhulgas hapniku manustamist. Peatähelepanu tuleb pöörata hingamisteede obstruktsioonile ja abistava või kontrollitud ventilatsiooni vajadusele.

Respiratoorse depressiooni puhul tuleb manustada opiaatide antagonist (nt naloksoon). See ei välista otsesemate vastumeetmete kasutuselevõttu. Arvestada tuleb opiaatide antagonist lühemat toimeaega võrreldes sufentaniiliga. Sel juhul võib opiooni antagonist manustada korduvalt või infundeerides.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Opioidsed anesteetikumid, ATC-kood: N01AH03

Toimemehhanism

Sufentaniil on tugevatoimeline sünteetiline opioid, mis seondub väga selektiivselt μ -opioid retseptoritele. Sufentaniil on μ -opioid retseptorite täielik agonist.

Sufentaniil ei indutseeri histamiini vabastamist. Kõiki sufentaniili toimeid on võimalik viivitamatult ja täielikult blokeerida spetsiifilise antagonist, nt naloksooni manustamisega.

Esmane farmakodünaamiline toime

Analgeesia

Sufentaniili indutseeritud valuvaigistavat toimet vahendab eeldatavasti μ -opioidretseptorite aktiveerumine KNS-is, mis muudab nii valu tajumise kui sellele reageerimise protsesse. Inimestel on ravimi toime 7...10 korda tugevam kui fentanüülil ja 500...1000 korda tugevam kui morfiinil (suukaudne). Sufentaniili kõrge lipofiilsus võimaldab keelealust manustamist, mis läbi saavutatakse kiire analgeetiline toime.

Teised farmakodünaamilised toimed

Respiratoorne depressioon

Sufentaniil võib põhjustada respiratoorset depressiooni (vt lõik 4.4) ning maha suruda kõharefleksi.

Muud toimed KNS-ile

Intravenoosselt manustatud sufentaniili suured annused põhjustavad teadaolevalt lihasjäikust, ilmselt mustainele ning juttkehale avalduva toime tõttu. Hüpnootilist toimet kinnitavad muutused EEG-s.

Toime seedetraktile

Sufentaniili analgeetiline kontsentratsioon plasmas võib kemoretseptorite käivitustsooni ärrituse tõttu esile kutsuda iiveldust ja oksendamist.

Sufentaniili toime seedetraktile hõlmab tõukemotoorika aeglustumist, sekretsiooni vähenemist ja seedetrakti sulgurlihaste lihastoonuse tõusu (kuni krampideni) (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarne toime

Intravenoosselt manustatud sufentaniili väikesed annused, mida seostatakse võimaliku vägaalse (kolinergiline) aktiivsusega, põhjustavad kerget bradükardiat ning süsteemse vaskulaarse resistentsuse mõningast vähenemist, ilma seejuures märkimisväärselt vererõhku langetamata (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarse stabiilsuse tagab lisaks muule ka minimaalne toime südame eelkoormusele, südame voolukiirusele ja müokardi hapnikutarbimisele. Sufentaniili otsest toimet müokardi funktsioneerimisele ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Analgeesia

Zalviso efektiivsust patsiendi kontrollitavas analgeesias demonstreeriti kolmes III faasi kliinilises uuringus operatsioonijärgse ägeda notsitseptiivse ja vistseraalse valu puhul (operatsioonijärgne valu pärast abdominaal- ja ortopeedilist kirurgiat). Kaks uuringut olid topeltpimedad ning platseebokontrolliga (Zalviso N = 430 patsienti; platseebo N = 161 patsienti) ja üks oli avatud ning aktiivse kontrollrühmaga (Zalviso N = 177 patsienti; morfiin N = 180 patsienti).

Patsientide ravis kasutati Zalviso 72-tunnist annustamisskeemi – 15 mikrogrammi sufentaniili keelealuselt, vastavalt vajadusele, vähemalt 20-minutilise lukustusintervalliga.

Paremus võrreldes platseeboga selgus III faasi platseebokontrolliga uuringutes, kus esmane tulemusnäitaja oli ajaga kaalutud valu intensiivsuse summa erinevus võrreldes algnäitajatega 48 tunni jooksul (VISE48; $P \leq 0,001$) ning teised tulemusnäitajad olid ajaga kaalutud VISE ($P \leq 0,004$), täielik valuvaigistus ($P \leq 0,004$) ja patsientide üldhinnang ($P \leq 0,007$) 24, 48 ja 72 tunni jooksul. Neis uuringutes vähenes rohkem kui pooltel Zalviso rühma patsientidest 48 tunni möödumisel valu olulisel määral (30% ravivastuse määr) (vistseraalne valu 60%, notsitseptiivne valu 54,9%).

Oluliselt rohkem patsiente (78,5%) hindas Zalviso valuvaigistavat meetodit „heaks“ või „suurepäraseks“ võrreldes patsiendi kontrollitud analgeesiaga intravenoosse morfiiniga (65,5%) (esmane tulemusnäitaja 48 tunni möödumisel; $P = 0,007$). Kõigis kolmes III faasi uuringus registreerisid patsiendid kliiniliselt olulist valuleevendust Zalviso ravi esimese tunni jooksul (valu tugevuse erinevus algtaaseme suhtes ja valu koguvastus > 1 NRS-il). Lisaks sellele pidasid tervishoiutöötajad Zalviso kasutamist hõlpsamaks ($P = 0,017$).

Nagu oli näha aktiivse kontrollrühmaga uuringus, oli esimese 48 tunni jooksul keskmine aeg Zalviso annuste vahel ligikaudu kaks korda pikem kui patsiendi kontrollitud intravenoosse morfiini analgeesia puhul (ligikaudu 80 minutit vs ligikaudu 45 minutit)

Kolmes kontrollitud uuringus 48 kuni 72 tundi Zalviso-ravi saanud patsiendid kasutasid väga erinevat hulka võimalikust 216 annusest. Keskmine oli 49 annust patsiendi kohta (vahemikus 8 kuni 153 annust) kusjuures enamusest patsientidest (69,7%) kasutas 24 kuni 72 annust.

Respiratoorne depressioon

Kliinilistes uuringutes avaldasid Zalviso analgeetilised annused mõnele patsiendile respiratoorselt depressiivset toimet. Aktiivse kontrolliga III faasi uuringus oli hapnikutaseme vähenemise ulatus Zalviso ja patsiendi kontrollitava intravenoosse morfiini rühmades samaväärne. Samas pärast manustamisega Zalviso keelealuste tablettide manustamist esines statistiliselt oluliselt madalamal protsendil patsientidest hapniku desaturatsiooni episoodide (19,8%) võrreldes i.v. PCA morfiini rühmaga (30,0%). Kliiniliste uuringute käigus on selgunud, et intravenoosselt manustatud sufentaniil põhjustab respiratoorset depressiooni harvem kui analgeetiliselt võrdses annuses manustatud fentanüül.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sufentaniili farmakokineetikat pärast keelealust manustamist võib kirjeldada kui esmase imendumisega kolmekambrilist mudelit. See manustamistee annab tulemuseks suurema absoluutse biosaadavuse, vältides soolesisest ning esmase maksapassaaži 3A4 ensüümi metabolismi.

Keskmine absoluutne biosaadavus pärast Zalviso ühekordset keelealust manustamist võrreldes 15 mikrogrammi sufentaniili üheminutilise intravenoosse infusiooniga oli 59%. Sellega võrreldes on biosaadavus suukaudsel manustamisel (neelamine) oluliselt madalam – 9%. Kliinilises uuringus vähenes biosaadavus korduva manustamise ajal 37,6%-ni.

Bukkaalse manustamise uuring näitas, et tablettide asetamisel eesmise alumiste hammaste ette suurenes biosaadavus kuni 78%-ni.

Sufentaniili maksimumkontsentratsioon saabub ligikaudu 50 minutit pärast ühekordse annuse manustamist; pärast korduvat annustamist väheneb see ligikaudu 20 minutile. Zalviso manustamisel iga 20 minuti järel saavutati püsikontsentratsioon plasmas pärast 13 annust.

Jaotumine

Keskne jaotusruumala pärast sufentaniili intravenoosset manustamist on ligikaudu 14 liitrit ning püsikontsentratsiooni jaotusruumala on ligikaudu 350 liitrit.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon toimub peamiselt maksas ja peensooles. Inimestel metaboliseerub sufentaniil peamiselt tsütokroom P450 3A4 ensüümsüsteemi vahendusel (vt lõik 4.5). Sufentaniil metaboliseeritakse kiiresti mitmeks inaktiivseks metaboliidiks, kusjuures peamisteks eritumisteedeks on oksüdatiivne N- ja O-dealkülatsioon.

Eritumine

Plasma kogukliirens pärast ühekordset intravenoosset manustamist on ligikaudu 917 l/min. Ligikaudu 80% intravenoosselt manustatud sufentaniili annusest eritub 24 tunni jooksul. Ainult 2% annusest eritub muutumatul kujul. Kliirensit ei mõjuta rass, sugu, neeru- või maksaparameetrid ega samaaegsed CYP3A4 substraadid.

Kliiniliselt olulise sisalduse plasmas määrab siiski eelkõige aeg, mis kulub sufentaniili plasmakontsentratsiooni langemisele C_{max} -ilt kuni 50%-le C_{max} -ist pärast manustamise katkestamist (*context sensitive half-time*, $CST_{1/2}$), mitte lõplik poolväärtusaeg. Pärast ühekordset annust oli $CST_{1/2}$ 2,2 tundi, mis pikenes pärast mitmekordsete annuste manustamist keskmiselt 2,5 tunnile; seega pikendab keelealune manustamisviis oluliselt toime kestust võrreldes sufentaniili intravenoosse manustamisega ($CST_{1/2}$ 0,14 tundi). Sarnaseid $CST_{1/2}$ väärtusi täheldati pärast nii ühekordset kui korduvat manustamist, mis tähendab, et keelealuse tableti mitmekordsele manustamisele järgneb toime prognoositav ja järjepidev kestus.

Pärast 15 mikrogrammise sufentaniili keelealuse tableti ühekordset manustamist leiti, et lõplik keskmine poolväärtusaeg on vahemikus 6 kuni 10 tundi. Pärast mitmekordset manustamist täheldati pikemat lõplikku keskmist poolväärtusaega kuni 18 tundi, mida seostati sufentaniili suurema kontsentratsiooniga plasmas, mis saavutati pärast korduvat annustamist ja mille põhjuseks võis olla ka nende kontsentratsioonide mõõtmise võimalus pikema aja jooksul.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi käigus, kus hinnati Zalviso kasutamisejärgset sufentaniili plasmakontsentratsiooni patsientidel ja tervetel vabatahtlikel ($N = 700$), mis hõlmas 75 patsienti mõõduka ja 7 patsienti raske neerufunktsiooni kahjustusega, ei tuvastatud neerufunktsiooni olulist mõju kliirensile. Kuid uuritud raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide väikese arvu tõttu tuleb sellistel patsientidel Zalvisot kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi käigus, kus hinnati Zalviso mõju patsientidele ja tervetele vabatahtlikele ($N = 700$), mis hõlmas 13 patsienti mõõduka ja 6 patsienti raske maksafunktsiooni kahjustusega, ei tuvastatud maksafunktsiooni olulist mõju kliirensile. Uuritud mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide väikese arvu tõttu võis maksafunktsiooni häire kui kliirensit mõjutav tegur jääda avastamata. Sellepärast tuleb sellistel patsientidel Zalvisot kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Zalviso kasutamise kohta lastel farmakokineetilised andmed puuduvad.

Lastele intravenoosselt manustatud sufentaniili kohta on farmakokineetilised andmed piiratud.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole Zalvisoga uuringuid läbi viidud. Farmakokineetilistes andmetes intravenoosselt manustatud sufentaniili kohta eaga seonduvaid erinevusi ei täheldatud. Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli ligikaudu 20% kaasatud patsientidest eakad (≥ 75 -aastased) ja ligikaudu 30% kaasatud patsientidest 65- kuni 75-aastased. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi andmetest selgus, et vanus mõjutab kliirensit – eakatel (üle 65-aastased) langes kliirens 27% võrra. Kuna see vanusega seotud langus on väiksem kui osalejate vaheline erinevus sufentaniili ekspositsiooniparameetrites (30...40%), ei peeta seda toimet kliiniliselt oluliseks, eriti kuna Zalvisot kasutatakse ainult vastavalt vajadusele.

Populatsiooni farmakokineetika

Kui patsiendid Zalviso valuvaigistavat toimet tiitrisid, olid sufentaniili plasmakontsentratsioonid kahepäevase kasutamise kestel keskmiselt 60...100 pg/ml, kusjuures vanus, kehamassiindeks (KMI) ega kerge kuni mõõdukas neeru- või maksafunktsiooni kahjustus toimet ei mõjutanud.

Patsiendid, kelle KMI on $> 30 \text{ kg/m}^2$

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, kus ühismuutujaks oli KMI, näitas, et patsiendid, kelle KMI on $> 30 \text{ kg/m}^2$, annustasid sagedamini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Sufentaniil on indutseerinud opiodidesarnaseid toimeid erinevatel laboriloomadel (koerad, rotid, merisead, hamstrid) annustes, mis on suuremad kui analgeesia indutseerimiseks vajalik, samuti kahes korduvate annustega uuringus, kus manustati sufentaniili keelealuseid tablette bukaalselt süüria kuldhamstritele.

Reproduktsioonitoksilisus

Sufentaniil ei olnud rottidel ja küülikutel teratogeenne. Sufentaniil põhjustas embrüoletaalsust rottidel ja küülikutel, keda raviti tiinuse ajal 10-30 päeva inimese 2,5-kordse intravenoosselt manustatava maksimaalse annusega. Embrüoletaalset toimet loeti sekundaarseks võrreldes toksilisusega emasloomale. Teises uuringus ei leitud negatiivseid toimeid rottidel, keda raviti organogeneesi ajal inimese 20-kordse maksimumannusega. Prekliinilisi toimeid leiti ainult annuste korral, mis ületasid inimese maksimumannust oluliselt ning seetõttu on need kliinilise kasutamise jaoks väheolulised.

Mutageensus

Amesi test ei näidanud sufentaniili mutageenset toimet. Emastel rottidel läbiviidud mikrotuuma analüüsis sufentaniili ühekordse intravenoosse manustamise järgselt annustes kuni $80 \mu\text{g/kg}$ (ligikaudu 2,5 korda inimese intravenoosne maksimaalne annus) struktureid kromosoommutatsioone ei ilmnenud.

Kartsinogeensus

Sufentaniiliga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Paikne taluvus

Hamstri põsetaskus teostati sufentaniili keelealuste tablettidega kaks paikse taluvuse uuringut. Nende uuringute põhjal järeldati, et Zalviso keelealusest tabletist tingitud paikse ärrituvuse tõenäosus on olematu või minimaalne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba

Hüpromelloos

Naatriumkroskarmelloos

Steariinhape

Magneesiumstearaat
Päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalmahutis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Zalviso tarnitakse polükarbonaadist kolbampullis, igas 40 keelealust tabletti, mis on pakitud koos hapniku absorbendiga polüesterkilega kaetud LDPE/alumiiniumfoolium/LDPE-st kotikesse. Zalviso on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 10, 20 kolbampulli ning hulgipakendites, mis sisaldavad 40 (2 pakendit, mõlemas 20), 60 (3 pakendit, igas 20) ja 100 (5 pakendit, igas 20) kolbampulli ehk vastavalt 40, 400, 800, 1600, 2400 ja 4000 keelealust tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kolbampulli tohib kasutada ainult Zalviso manustamiseseadmega, millel on süsteemi õige kasutamise tagamiseks ettenähtud juhtseade ja väljutusseade.

Kolbampull tuleb kohe pärast kotikesest väljavõtmist panna Zalviso manustamiseseadmesse.

Seadme kasutamisel tuleb lähtuda seadme tootja soovitustest, mis on toodud vastavas infolehes. Tervishoiutöötaja peab Zalviso manustamiseseadme valmisseadmisel hoolikalt juhiseid järgima. Zalviso manustamiseseadet ei tohi kasutada, kui ükskõik milline detail on nähtavalt kahjustatud.

Täielikult laetud Zalviso manustamiseseade töötab laadimata kuni 72 tundi.

Pärast ravi lõpetamist peab tervishoiutöötaja kolbampulli seadmest välja võtma ja kõrvaldama kõik kasutamata ja/või lõpuni kasutamata kolbampullid vastavalt kontrollitud ravimitele kehtivatele kohalikele seadustele ja nõuetele. Mis tahes muu jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt asutuse eeskirjadele ja kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Zalviso turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega teavitusprogrammi formaadi ja sisu, kaasa arvatud teabeedastusvahendid, jaotusmeetodid ja muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et pärast läbirääkimisi riiklike pädevate asutustega ja nendepoolset kooskõlastamist kõikides liikmesriikides, kus Zalviso turule tuleb, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavalt hakkavad Zalvisot määrama, informeeriva kirja, et neil on juurdepääs järgmistele materjalidele / nad varustatakse järgmistele materjalidega:

- Ravimi omaduste kokkuvõte (SmPS) ja pakendi infoleht
- Teabematerjal tervishoiutöötajatele

Teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- teave näidustuste ja asjakohase patsientide valiku kohta;
- Zalviso kasutamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhiste, et tagada ravimi asjakohane kasutamine ja riskide minimeerimine.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 1, 10 ja 20 kolbampulliga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid
Sufentaniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 15 mikrogrammi sufentaniili (tsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF-alumiiniumlakki (E110). Täpsema teabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 kolbampull, sisaldab 40 keelealust tabletti
10 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti
20 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Kasutamiseks ainult Zalviso manustamisseedmega.
Pange kohe pärast kotikesest väljavõtmist Zalviso manustamisseedmesse.
Tabletti ei tohi purustada, närida ega alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1042/001 1 kolbampull, sisaldab 40 keelealust tabletti
EU/1/15/1042/002 10 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti
EU/1/15/1042/003 20 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPAKENDI KARP (SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid
Sufentaniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 15 mikrogrammi sufentaniili (tsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF-alumiiniumlakki (E110). Täpsema teabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

800 keelealust tabletti (20 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti). Hulgipakendi osa, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Kasutamiseks ainult Zalviso manustamisseedmega.
Pange kohe pärast kotikesest väljavõtmist Zalviso manustamisseedmesse.
Tabletti ei tohi purustada, närida ega alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISETIKETT (KOOS SINISE RAAMIGA) AINULT HULGIPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid
Sufentaniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 15 mikrogrammi sufentaniili (tsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF-alumiiniumlakki (E110). Täpsema teabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 1600 keelealust tabletti [40 (2 pakendit, mõlemas 20) kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti]
Hulgipakend: 2400 keelealust tabletti [60 (3 pakendit, igas 20) kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti]
Hulgipakend: 4000 keelealust tabletti [100 (5 pakendit, igas 20) kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Kasutamiseks ainult Zalviso manustamisseedmega.
Pange kohe pärast kotikesest väljavõtmist Zalviso manustamisseedmesse.
Tabletti ei tohi purustada, närida ega alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1042/004 2 x 20 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti
EU/1/15/1042/005 3 x 20 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti
EU/1/15/1042/006 5 x 20 kolbampulli, igas 40 keelealust tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid
Sufentaniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 15 mikrogrammi sufentaniili (tsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF-alumiiniumlakki (E110). Täpsema teabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 kolbampull, sisaldab 40 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Kasutamiseks ainult Zalviso manustamisseedmega.
Pange kohe pärast kotikesest väljavõtmist Zalviso manustamisseedmesse.
Tabletti ei tohi purustada, närida ega alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP vt lk 1
EXP vt pöördel

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot
Lot vt lk 1
Lot vt pöördel

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOLBAMPULL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid
Sufentaniil
Keelealune

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 keelealust tabletti

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zalviso 15 mikrogrammi keelealused tabletid Sufentaniil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zalviso ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zalviso võtmist
3. Kuidas Zalvisot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zalvisot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zalviso ja milleks seda kasutatakse

Zalviso toimeaine on sufentaniil, mis kuulub tugevate valu leevendavate ravimite rühma nimega opioididid.

Zalvisot kasutatakse ägeda mõõduka kuni tugeva valu raviks täiskasvanutel pärast operatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Zalviso võtmist

Ärge võtke Zalvisot:

- kui olete sufentaniili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tõsiseid probleeme hingamisega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zalviso võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele enne ravi, kui

- teil esineb mis tahes haigusseisund, mis mõjutab teie hingamist (nt astma, vilistav hingamine või õhupuudus). Sel juhul kontrollib arst või meditsiiniõde ravi ajal Zalviso mõju teie hingamisele;
- teil on peavigastus või ajukasvaja;
- teil on probleeme südame ja vereringega, eriti aeglustunud südame löögisageduse, ebaregulaarsete südamelöökidega, väikese veremahu või madala vererõhu korral;
- teil on mõõdukaid kuni raskeid probleeme maksaga või raskeid neeruprobleeme, kuna need elundid mõjutavad seda, kuidas organism ravimit lõhustab ja sellest vabaneb;
- teil on esinenud ravim- või alkoholisõltuvust;
- te kasutate regulaarselt teile väljakirjutatud opioidseid ravimeid (nt kodeiin, fentanüül, hüdro morfoon, oksükodoon);
- teie soolestiku töö on ebanormaalselt aeglane;
- teil on sapipõie või kõhunäärme haigus.

Keelealuste tablettide võtmine seadme abil

Enne Zalviso kasutama hakkamist näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas Zalviso manustamiseseadet kasutada. Seejärel võite vastavalt vajadusele valu leevendamiseks tabletti võtta. Järgige hoolikalt juhiseid. Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui te ei saa juhistest täielikult aru või kui ei ole kindel manustamiseseadme õiges kasutamises.

Lapsed ja noorukid

Zalvisot ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta.

Muud ravimid ja Zalviso

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest.

- Ükskõik millised ravimid, mis võivad mõjutada viisi, kuidas teie organism lõhustab Zalvisot, nt ketokonasool, mida kasutatakse seeninfektsioonide ravis.
- Ükskõik millised ravimid, mis võivad teid uniseks muuta (sedatiivse toimega), nagu unerohud, ärevust leevendavad ravimid, rahustid või muud opioidsed ravimid, kuna need võivad suurendada raskete hingamisprobleemide tekkeriski.
- Ravimid, mida kasutatakse raske depressiooni ravis [monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibiitorid], seda isegi juhul, kui te olete neid võtnud viimase 2 nädala jooksul. MAO inhibiitorite kasutamine tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne Zalviso kasutama hakkamist.
- Muud ravimid, mida manustatakse samuti keelealuselt (ravimid, mis pannakse keele alla, kus need lahustuvad) või ravimid, mis lahustuvad või toimivad teie suuõõnes (nt nüstatiin, vedelik või pastillid, mida hoiate suus seeninfektsioonide raviks), sest mõju Zalvisole ei ole uuritud.

Zalviso koos alkoholiga

Ärge tarvitage Zalviso kasutamise ajal alkoholi. See võib suurendada raskete hingamisprobleemide tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Zalvisot ei tohi kasutada raseduse ajal või juhul, kui olete viljakas eas naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Sufentaniil eritub rinnapiima ja võib põhjustada kõrvaltoimeid rinnaga toidetaval lapsel. Zalviso võtmise ajal ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zalviso avaldab toimet teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuna ravim võib põhjustada unisust, pearinglust või nägemishäireid. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda, kui teil tekivad ravi ajal Zalvisoga ükskõik millised neist haigusnähtudest. Patsiendid tohivad sõita ja masinaid kasutada, kui Zalviso viimase annuse manustamisest on möödunud piisavalt aega.

Zalviso sisaldab päikeseloojangukollast FCF-alumiiniumlakki (E110)

Zalviso sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Zalvisot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Keelealuseid tablette võetakse Zalviso manustamiseseadme abil. See on süsteem, mille abil saate ise oma ravi kontrollida. Pärast annuse saamist ei saa te 20 minuti jooksul teist annust võtta ja te ei saa võtta ühes tunnis rohkem kui 3 annust.

Seade töötab 3 päeva (72 tundi), mis on ka teie soovitatav maksimaalne ravi kestus.

Zalviso asetatakse Zalviso manustamiseseadme abil keele alla. Te saate ise oma ravi kontrollida ja peate aktiveerima seadme ainult siis, kui vajate valule leevendust.

Tabletid sulavad teie keele all ja neid ei tohi purustada, närida ega alla neelata. Pärast iga annust ei tohi te 10 minuti jooksul süüa ega juua ning peate võimalikult vähe rääkima.

Zalvisot tohib võtta ainult haiglas. Seda kirjutavad välja ainult arstid, kellel on kogemusi tugevate valuvaigistite, nagu Zalviso, kasutamisel ning kes teavad, mis toimet ravim võib teile, eriti teie hingamisele avaldada (vt ülalolev lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Ärge kasutage seadet, kui ükskõik milline detail on nähtavalt kahjustatud.

Pärast ravi lõppu võtab meditsiinipersonal Zalviso manustamisseadme ning hävitab kõik kasutamata tabletid vastavalt nõuetele. Seade on valmistatud viisil, mis ei võimalda teil seda avada.

Kui te võtate Zalvisot rohkem kui ette nähtud

Manustamisseade sunnib teid pidama annuste vahel 20-minutilisi pause, välistades seega võimaluse, et võtate rohkem Zalvisot kui ette nähtud. Siiski, üleannustamissümptomite hulka kuuluvad rasked hingamisprobleemid, nagu aeglane ja pindmine hingamine, teadvuse kadu, äärmiselt madal vererõhk, kollaps ja lihasjäikus. Nende ilmnemisel rääkige kohe arsti või meditsiiniõega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on rasked hingamisprobleemid, nagu aeglane ja pindmine hingamine, mis võib viia isegi hingamisseiskuseni ja suutmatuseni hingata.

Juhul, kui teil esineb ükskõik milline ülalnimetatud kõrvaltoime, lõpetage Zalviso võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti või meditsiiniõe poole.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st): iiveldus, oksendamine, palavik.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

segasusseisund, pearinglus, peavalu, uimasus, kiirenenud südamelöögisagedus, kõrge vererõhk, madal vererõhk, kõhukinnisus, seedehäired, naha sügelus, tahtmatud lihaskrambid, lihastõmbused, raskused urineerimisel.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st): allergilised reaktsioonid, huvi või emotsioonide puudumine, närvilisus, unisus, ebatavaline nahatunnetus, probleemid lihaste liigutamise koordineerimisel, lihaste kokkutõmbed, ülemääraseid refleksid, nägemishäired, südamelöögisageduse aeglustumine, suukuivus, liigne higistamine, lööve, nahakuivus, külmavärinad, nõrkus.

Sagedus teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk), tõmbused (krambihood), kooma, pupillide läbimõõdu vähenemine, naha punetus, nahapunetus, ärajätusündroom.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zalvisot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast märget EXP.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige meditsiinipersonalilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zalviso sisaldab

- Toimeaine on sufentaniil. Üks keelealune tablett sisaldab 15 mikrogrammi sufentaniili (tsitraadina).
- Teised koostisosad on mannitool (E421), kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), hüpromelloos, naatriumkroskarmelloos, steariinhape, magneesiumstearaat, päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Zalviso võtmist“).

Kuidas Zalviso välja näeb ja pakendi sisu

Zalviso keelealused tabletid on oranži värvi, lamedapinnalised ümarate servadega tabletid. Keelealuste tablettide läbimõõt on 3 mm.

Keelealused tabletid tarnitakse kolbampullis; igas kolbampullis on 40 keelealust tabletti. Kotikesse pakitakse üks kolbampull ning sinna lisatakse ka hapniku absorbent.

Zalviso keelealused tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 10, 20 kolbampulli ning hulgipakendites, mis sisaldavad 40 (2 pakendit, mõlemas 20), 60 (3 pakendit, igas 20) ja 100 (5 pakendit, igas 20) kolbampulli ehk vastavalt 40, 400, 800, 1600, 2400 ja 4000 keelealust tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

España

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

France

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

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

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

Grunenthal 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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.