

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka sublingvalna tableta sadrži 15 mikrograma sufentanila (u obliku sufentanilcitrata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka sublingvalna tableta sadrži 0,074 mg boje *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Zalviso sublingvalne tablete promjera 3 mm su narančasto obojene plosnate tablete zaobljenih rubova.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zalviso je indiciran za zbrinjavanje akutne umjerene do teške postoperativne boli u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Zalviso se smije primijenjivati samo u bolničkom okruženju. Zalviso smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u primjeni opioidne terapije, naročito zbrinjavanju nuspojava opioidne terapije poput respiracijske depresije (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Bolesnici sami primjenjuju Zalviso sublingvalne tablete kao odgovor na bol upotrebom Zalviso naprave za primjenu lijeka. Zalviso naprava za primjenu lijeka dizajnirana je tako da dostavi pojedinačne sufentanil sublingvalne tablete od 15 mikrograma, pri čemu bolesnik kontrolira primjenu lijeka prema potrebi, s minimalnim vremenom koje mora proći između doza od 20 minuta (engl. *lockout interval*), tijekom razdoblja do 72 sata, što je maksimalno preporučeno trajanje liječenja. Vidjeti dio "Način primjene".

Stariji bolesnici

Nisu provedena ispitivanja na posebnim populacijama primjenjujući sufentanil sublingvalne tablete u starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima približno 30% uključenih bolesnika je bilo u dobi od 65 do 75 godina. Sigurnost i djelotvornost terapije u starijih bolesnika bile su slične onima opaženim u mlađih odraslih osoba (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja na posebnim populacijama primjenjujući sufentanil sublingvalne tablete u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Dostupni su samo ograničeni podaci o upotrebi sufentanila u tih bolesnika. Zalviso se mora s oprezom primijeniti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre ili teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zalviso u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Samo za sublingvalnu primjenu.

Zalviso sublingvalne tablete su namijenjene za primjenu od strane samog bolesnika pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka, koju bolesnik smije aktivirati samo kao odgovor na bol (vidjeti dio 6.6).

Oslobođenu sublingvalnu tabletu je potrebno otopiti ispod jezika, a ne smije se drobiti, žvakati ili progutati. Bolesnici ne smiju jesti niti piti te moraju što manje govoriti 10 minuta nakon svake doze Zalvisa.

Maksimalna količina sublingvalnog sufentanila koja se može dostaviti pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka tijekom jednog sata iznosi 45 mikrograma (3 doze).

U slučaju ponovljene maksimalne upotrebe od strane bolesnika, jedan uložak pokriva razdoblje od 13 sati i 20 minuta. Mogu se upotrijebiti dodatni Zalviso ulošci ako je potrebno.

Za uputu o pripremi i rukovanju Zalviso napravom za primjenu lijeka prije same primjene lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Značajna respiracijska depresija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Respiracijska depresija

Sufentanil može prouzročiti respiracijsku depresiju čiji su stupanj/težina povezani s dozom. Respiracijske učinke sufentanila je potrebno procijeniti pomoću kliničkog praćenja, npr. brzine disanja, razine sedacije i zasićenja kisikom. Bolesnici s višim rizikom su oni koji imaju oštećenje dišnog sustava ili smanjenu respiratornu rezervu. Respiracijska depresija uzrokovana sufentanilom može se poništiti opioidnim antagonistima. Može biti potrebna ponovljena primjena antagonista budući da respiracijska depresija može trajati duže od trajanja učinka antagonista (vidjeti dio 4.9).

Intrakranijalni tlak

Sufentanil je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika koji mogu biti naročito podložni učincima na mozgu uslijed zadržavanja CO₂ poput bolesnika s dokazanim povećanim intrakranijalnim tlakom ili smanjenom svijješću. Sufentanil može otežati praćenje kliničkog tijeka bolesnika s ozljedom glave. Sufentanil je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s tumorom mozga.

Učinci na kardiovaskularni sustav

Sufentanil može stvoriti bradikardiju. Stoga se mora koristiti s oprezom u bolesnika s prethodnim ili postojećim bradiaritmijama.

Sufentanil može prouzročiti hipotenziju, naročito u bolesnika s hipovolemijom. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za održanje stabilnog arterijskog tlaka.

Oštećena funkcija jetre ili bubrega

Sufentanil se primarno metabolizira u jetri i izlučuje u mokraći i stolicama. Trajanje aktivnosti može biti produljeno u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i jetre. Dostupni su samo ograničeni podaci o upotrebi Zalvisa u tih bolesnika. Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem jetre ili teškim oštećenjem bubrega moraju se pažljivo nadzirati u pogledu simptoma predoziranja sufentanilom (vidjeti dio 4.9).

Potencijal za zloupotrebu i podnošljivost lijeka

Sufentanil ima potencijal za zloupotrebu. To je potrebno uzeti u obzir pri propisivanju ili primjeni sufentanila kada postoji zabrinutost zbog povećanog rizika od pogrešne primjene, zloupotrebe ili primjene u nedopuštene svrhe.

Bolesnici na kroničnoj opioidnoj terapiji ili ovisnici o opioidima mogu zahtijevati više analgetičke doze od one koju može dostaviti Zalviso naprava za primjenu lijeka.

Učinci na probavni sustav

Sufentanil kao agonist μ -opioidnog receptora može usporiti gastrointestinalnu pokretljivost. Stoga se Zalviso mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s rizikom od ileusa.

Sufentanil kao agonist μ -opioidnog receptora može prouzročiti spazam Oddijevog sfinktera. Stoga se Zalviso mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s bolešću žučovoda, uključujući akutni pankreatitis.

Drugo

Zdravstveni radnici se prije primjene lijeka moraju pobrinuti da su bolesnici odgovarajuće upućeni u način rukovanja Zalviso napravom za primjenu lijeka kako bi bolesnici sami i prema potrebi primijenili tablete za kontroliranje svoje boli nakon operacije. Samo bolesnici koji mogu razumijeti i slijediti upute za rukovanje napravom za primjenu lijeka smiju primijeniti Zalviso. Nužno je da zdravstveni radnik uzme u obzir sposobnost bolesnika (npr. vizualnu ili kognitivnu) da odgovarajuće upotrijebi napravu.

Pomoćne tvari

Zalviso sublingvalne tablete sadrže azo boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110) koje može prouzročiti alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s enzimom citokroma P450-3A4

Sufentanil se primarno metabolizira pomoću humanog enzima citokroma P450-3A4. Ketokonazol, potentni inhibitor enzima CYP3A4, može značajno povećati sistemsku izloženost sublingvalnom sufentanilu (povećanje maksimalne razine u plazmi (C_{max}) od 19%, povećanje ukupne izloženosti djelatnoj tvari (AUC) od 77%) i produljiti vrijeme za postizanje maksimalne koncentracije za 41%. Ne mogu se isključiti slični učinci s drugim potentnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ritonavirovom). Svaka promjena u djelotvornosti/podnošljivosti povezanoj s povećanom izloženosti kompenzirat će se u praksi promjenom u učestalosti doziranja (vidjeti dio 4.2).

Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Istodobna upotreba depresora SŽS-a, uključujući barbiturate, benzodiazepine, neuroleptike ili druge opioide, halogene plinove ili druge neselektivne depresore SŽS-a (npr. alkohol), mogu pojačati respiracijsku depresiju.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO)

Prekid terapije MAO inhibitorima općenito se preporučuje 2 tjedna prije liječenja Zalvisom, jer je pri primjeni s opioidnim analgeticima prijavljeno teško i nepredvidljivo pojačavanje učinka MAO inhibitorima.

Drugi

Interakcije s drugim sublingvalno primijenjenim lijekovima ili proizvodima namijenjenim za razrjeđivanje/uspostavljanje učinka u usnoj šupljini nisu procijenjene, a istodobnu primjenu je potrebno izbjegavati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni sufentanila tijekom trudnoće kako bi se procijenili njegovi potencijalni štetni učinci. Do danas nema pokazatelja da primjena sufentanila tijekom trudnoće povećava rizik od kongenitalnih abnormalnosti.

Sufentanil prolazi kroz posteljicu.

Reproduktivna toksičnost je pokazana u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Zalviso tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Sufentanil se izlučuje u majčino mlijeko kada se primjenjuje intravenski; stoga se preporučuje oprez kada se Zalviso primjenjuje u dojilja. Dojenje se ne preporučuje pri primjeni sufentanila zbog rizika od opioidnih učinaka ili toksičnosti u dojene novorođenčadi/doječadi (vidjeti dio 4.9).

Plodnost

Nema podataka o učincima sufentanila na plodnost u žena ili muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sufentanil značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne voze niti upravljaju strojevima ako osjećaju somnolenciju, omaglicu ili vizualnu smetnju tijekom uzimanja ili nakon liječenja Zalvisom. Bolesnici smiju upravljati vozilima i raditi sa strojevima samo ako je prošlo dovoljno vremena od posljednje primjene Zalvisa.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija nuspojava sufentanila je respiracijska depresija, koja može dovesti do apneje i respiracijskog aresta (vidjeti dio 4.4).

Na temelju kombiniranih podataka o sigurnosti primjene iz kliničkih ispitivanja najčešće (učestalost $\geq 1/10$) prijavljene nuspojave bile su mučnina i povraćanje.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su identificirane bilo iz kliničkih ispitivanja ili iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s drugim lijekovima koji sadrže sufentanil, sažete su u tablici u nastavku. Učestalosti su definirane kao:

vrlo često	$\geq 1/10$
često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
vrlo rijetko	$(< 1/10\ 000)$
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

MedDRA klasifikacije organskih sustava	vrlo često	često	manje često	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost*	anafilaktički šok
Psihijatrijski poremećaji		stanje smetenosti	apatija* nervoza*	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica glavobolja sedacija	somnolencija parestezija ataksija* distonija* hiperrefleksija*	konvulzije koma
Poremećaji oka			poremećaji vida	mioza
Srčani poremećaji		ubrzana srčana frekvencija	usporena srčana frekvencija*	
Krvožilni poremećaji		povišeni krvni tlak sniženi krvni tlak		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		respiracijska depresija	apneja	respiracijski arrest
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje	konstipacija dispepsija	suha usta	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež	hiperhidroza osip suha koža*	eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		nevoljni grčevi mišića trzanje mišića*		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zadržavanje mokraće		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija		zimica astenija	sindrom ustezanja lijeka

* vidjeti "Opis odabranih nuspojava"

Opis odabranih nuspojava

Nakon produljene primjene drugih tvari koje imaju aktivnost μ -opioidnog receptora, uočeni su simptomi ustezanja nakon naglog prekida liječenja.

Neke nuspojave nisu bile uočene u kliničkim ispitivanjima Zalvisa. Njihove učestalosti utvrđene su na temelju podataka iz intravenske primjene sufentanila: često – trzanje mišića; manje često – preosjetljivost, apatija, nervoza, ataksija, distonija, hiperrefleksija, usporena srčana frekvencija i suha koža.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Predoziranje sufentanilom manifestira se pojačanjem njegovih farmakoloških učinaka. Ovisno o osjetljivosti bolesnika klinička slika je određena stupnjem respiracijske depresije. To se može kretati u rasponu od hipoventilacije do respiracijskog aresta. Drugi simptomi koji se mogu pojaviti su gubitak svijesti, koma, kardiovaskularni šok i ukočenost mišića.

Zbrinjavanje

Zbrinjavanje predoziranja mora biti usmjereno na liječenje simptoma agonizma μ -opioidnih receptora uključujući primjenu kisika. Primarnu pozornost treba posvetiti opstrukciji dišnih putova i potrebi za asistiranu ili kontroliranu ventilaciju.

Opijatni antagonisti (npr. nalokson) moraju se primijeniti u slučaju respiracijske depresije. Ovo ne isključuje direktnije protumjere. Potrebno je razmotriti kraće trajanje aktivnosti opijatnog antagonista u usporedbi sa sufentanilom. U tom se slučaju opioidni antagonist može opetovano primijeniti ili dati putem infuzije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Opioidni anestetici, ATK oznaka: N01AH03

Mehanizam djelovanja

Sufentanil je sintetski potentni opioid s visoko selektivnim vezivanjem na μ -opioidne receptore. Sufentanil djeluje kao potpuni agonist μ -opioidnih receptora. Sufentanil ne inducira oslobađanje histamina. Svi učinci sufentanila mogu se neposredno i potpuno blokirati primjenom specifičnog antagonista poput naloksone.

Primarni farmakodinamički učinci

Analgezija

Smatra se da je analgezija inducirana sufentanilom posredovana aktivacijom μ -opioidnih receptora prvenstveno unutar SŽS-a kako bi se promijenili procesi koji utječu kako na percepciju tako i na odgovor na bol. U ljudi je potentnost 7 do 10 puta veća u odnosu na fentanil, a 500 do 1000 puta veća u odnosu na morfin (kroz usta). Velika lipofilnost sufentanila omogućuje da se on primjenjuje sublingvalno te postigne brzo nastupanje analgetičkog učinka.

Sekundarni farmakodinamički učinci

Respiracijska depresija

Sufentanil može prouzročiti respiracijsku depresiju (vidjeti dio 4.4), a ujedno suprimira refleks kašlja.

Drugi učinci na SŽS

Poznato je da visoke doze intravenski primijenjenog sufentanila uzrokuju ukočenost mišića, vjerojatno kao rezultat učinka na crnu tvar (substantia nigra) i striatum. Hipnotičku aktivnost je moguće demonstrirati promjenama u EEG-u.

Učinci na probavni sustav

Analgetičke koncentracije sufentanila u plazmi mogu izazvati mučninu i povraćanje iritacijom kemoreceptorske zone okidanja.

Učinci sufentanila na probavni sustav obuhvaćaju smanjene propulzivnih kretnji, smanjenu sekreciju i povećani mišićni tonus (sve do spazma) sfinktera gastrointestinalnog trakta (vidjeti dio 4.4).

Učinci na kardiovaskularni sustav

Niske doze intravenskog sufentanila povezane s vjerojatnom vagalnom (kolinergičkom) aktivnošću uzrokuju blagu bradikardiju i blago smanjeni sistemski krvožilni otpor bez značajnog snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularna stabilnost je također rezultat minimalnih učinaka na volumno opterećenje srca, brzinu protoka krvi kroz srce i potrošnju kisika u miokardu. Nisu uočeni direktni učinci sufentanila na funkciju miokarda.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Analgezija

Djelotvornost Zalvisa u analgeziji koju kontrolira bolesnik bila je demonstrirana u 3 klinička ispitivanja faze III akutne postkirurške nociceptivne i visceralne boli (postkirurška bol nakon velikog abdominalnog ili ortopedskog kirurškog zahvata): 2 ispitivanja su bila dvostruko slijepa placebom kontrolirana (Zalviso N = 430 bolesnika; placebo N = 161 bolesnik), a 1 ispitivanje je bilo otvoreno aktivno kontrolirano (Zalviso N = 177 bolesnika; morfin N = 180 bolesnika).

Bolesnici su bili liječeni režimom doziranja Zalvisa od 15 mikrograma sufentanila sublingvalno prema potrebi s minimalnim vremenom koje mora proći između dvije doze (engl. lockout interval) od 20 minuta, tijekom razdoblja od 72 sata.

Superiornost u odnosu na placebo bila je pokazana u placebom kontroliranim ispitivanjima faze III za primarni ishod vremenski ponderiranog zbroja razlika u intenzitetu boli u odnosu na početnu vrijednost tijekom 48 sati (engl. sum of pain intensity difference, SPID48; $P \leq 0,001$), a za sekundarne ishode, vremenski ponderirani SPID ($P \leq 0,004$), potpuno ublažavanje boli (engl. total pain relief, TOTPAR, $P \leq 0,004$) i procjena općeg stanja bolesnika ($P \leq 0,007$) tijekom 24, 48 i 72 sata. Nakon 48 sati više od polovice ispitanika u Zalviso skupini imali su relevantno smanjenje boli (30%-tna stopa ispitanika koji su odgovorili na liječenje) u ovim ispitivanjima (visceralna bol 60%, nociceptivna bol 54,9%).

Značajno veći udio bolesnika (78,5%) ocijenio je metodu kontrole boli Zalvisom kao „dobru“ ili „izvrsnu“ u odnosu na metodu analgezije koju bolesnik kontrolira intravenskim morfinom (65,5%) (primarni ishod u 48. satu; $P = 0,007$). Bolesnici su u sva 3 ispitivanja faze III prijavili klinički značajno ublažavanje boli unutar prvog sata liječenja Zalvisom (razlika u intenzitetu boli u odnosu na početne vrijednosti i ukupni odgovor na bol > 1 numeričke ocjenske skale, engl. numeric rating skale, NRS). Zdravstveni radnici su također smatrali Zalviso jednostavnijim za upotrebu ($P = 0,017$).

Kao što je pokazano u aktivno kontroliranom ispitivanju, prosječno vrijeme između doza lijeka Zalviso bilo je približno dvostruko duže u odnosu na analgeziju koju bolesnici kontroliraju intravenskim morfinom (približno 80 minuta u usporedbi s približno 45 minuta) tijekom prvih 48 sati.

Bolesnici koji su se liječili Zalvisom između 48 i 72 sata u tri kontrolirana ispitivanja koristili su široki raspon dostupnih 216 doza uz srednju vrijednost od 49 doza/bolesniku (raspon od 8-153 doze) pri čemu je većina bolesnika (69,7%) koristila između 24 i 72 doze.

Respiracijska depresija

Analgetičke doze Zalvisa u kliničkim ispitivanjima rezultirale su učincima respiracijske depresije u nekih bolesnika. U aktivno kontroliranom ispitivanju faze III veličina smanjenja saturacije kisikom bila je usporediva između skupine liječene Zalvisom i bolesnika koji su kontrolirali bol intravenskim morfinom. Međutim, postojao je statistički značajno niži postotak bolesnika koji su iskusili epizode desaturacije kisikom nakon primjene Zalviso sublingvalnih tableta (19,8%) pomoću naprave za primjenu lijeka nego u skupini bolesnika koji su kontrolirali analgeziju i.v. morfinom (30,0%). Klinička ispitivanja su pokazala da sufentanil primijenjen intravenski manje uzrokuje respiracijsku depresiju kada se usporedi s ekvianalgetičkim dozama fentanila.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika sufentanila nakon sublingvalne primjene može se opisati kao model s tri odjeljka i apsorpcijom prvog reda. Ovaj put primjene rezultira većom apsolutnom bioraspoloživošću izbjegavanjem intestinalnog metabolizma i metabolizma prvog prolaza putem jetrenog enzima 3A4. Srednja apsolutna bioraspoloživost nakon jednokratne sublingvalne primjene Zalvisa iznosila je 59% u odnosu na intravensku infuziju sufentanila od 15 mikrograma u trajanju od jedne minute. U usporedbi s time bioraspoloživost nakon unosa kroz usta (progutano) bila je znatno niža i iznosila je 9%. U kliničkim ispitivanjima tijekom ponovljenih primjena bioraspoloživost se smanjila na 37,6%. Ispitivanje bukalne primjene pokazalo je povećanu bioraspoloživost od 78% kada su se tablete stavile ispred prednjih donjih zubiju.

Maksimalne koncentracije sufentanila se postižu približno 50 minuta nakon jednokratne doze; to se skraćuje na približno 20 minuta nakon ponovljenog doziranja. Kada se Zalviso primjenjivao svakih 20 minuta, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigle su se nakon 13 doza.

Distribucija

Središnji volumen distribucije nakon intravenske primjene sufentanila iznosi približno 14 litara, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 350 litara.

Biotransformacija

Biotransformacija se primarno odvija u jetri i tankom crijevu. Sufentanil se uglavnom metabolizira u ljudi pomoću enzimskog sustava citokroma P450-3A4 (vidjeti dio 4.5). Sufentanil se vrlo brzo metabolizira u brojne neaktivne metabolite pri čemu su oksidativna N- i O-dealkilacija glavni putevi eliminacije.

Eliminacija

Ukupni klirens plazme nakon jednokratne intravenske primjene iznosi oko 917 l/min. Približno 80% intravenski primijenjene doze sufentanila izlučuje se unutar 24 sata. Svega 2% doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku. Na klirens ne utječu rasa, spol, bubrežni parametri, jetreni parametri ili istodobni supstrati enzima CYP3A4.

Klinički značajne razine u plazmi većinom su određene vremenom potrebnim da plazmatska koncentracija sufentanila s C_{max} padne na 50% C_{max} nakon prekida doziranja (poluvijek ovisan o kontekstu ili od engl. context sensitive half-time, $CST_{1/2}$), a ne terminalnim poluvijekom. Nakon jednokratne doze medijan $CST_{1/2}$ je iznosio 2,2 sata povećavajući se do vrijednosti medijana od 2,5 sati nakon višekratnog doziranja: sublingvalni put dostave se stoga značajno povećava tijekom

djelovanja povezanog s intravenskom primjenom sufentanila ($CST_{1/2}$ od 0,14 sati). Slične vrijednosti $CST_{1/2}$ uočene su nakon jednokratne i ponovljene primjene što pokazuje da postoji predvidivo i postojano trajanje djelovanja nakon višekratnog doziranja sublingvalne tablete.

Nakon jednokratne primjene sufentanil sublingvalne tablete od 15 mikrograma, uočeni su srednji poluvijekovi terminalne faze u rasponu od 6 do 10 sati. Nakon višestrukih primjena određen je dulji srednji terminalni poluvijek do 18 sati zbog većih plazmatskih koncentracija sufentanila postignutih nakon ponovljenog doziranja te zbog mogućnosti kvantifikacije tih koncentracija tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza koncentracija sufentanila u plazmi nakon primjene Zalvisa u bolesnika i zdravih dobrovoljaca ($N = 700$), koja je uključivala 75 bolesnika s umjerenim i 7 bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, nije identificirala funkciju bubrega kao značajnu kovarijantu za klirens. Ipak, budući da je u ispitivanju bio uključen ograničen broj bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, Zalviso se mora upotrebljavati s oprezom u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize za Zalviso u bolesnika i zdravih dobrovoljaca ($N = 700$), koja je uključivala 13 bolesnika s umjerenim i 6 bolesnika s teškim oštećenjem jetre, funkcija jetre nije identificirana kao značajna kovarijanta za klirens. Zbog ograničenog broja bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre, potencijalan učinak disfunkcije jetre kao kovarijante na klirens možda nije bio otkriven. Stoga se Zalviso mora upotrebljavati s oprezom u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne postoje farmakokinetički podaci za Zalviso u pedijatrijskih bolesnika. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci u djece nakon intravenske primjene sufentanila.

Stariji bolesnici

Nisu provedena ispitivanja na posebnim populacijama pomoću Zalvisa u starijih bolesnika. Farmakokinetički podaci iz intravenske primjene sufentanila nisu otkrili razlike povezane s dobi. U placebo kontroliranim ispitivanjima faze III približno 20% uključenih bolesnika je bilo starije dobi (≥ 75 godina), a približno 30% uključenih bolesnika je bilo u dobi između 65 i 75 godina. Populacijska farmakokinetička analiza je pokazala učinak dobi s 27%-tnim smanjenjem klirensa u starijih osoba (starijih od 65 godina). Budući da je smanjenje povezano s dobi manje od uočene interindividualne varijabilnosti od 30-40% u parametrima izloženosti za sufentanil, ovaj učinak se ne smatra klinički značajnim, naročito s obzirom na to da se Zalviso primjenjuje samo prema potrebi.

Populacijska farmakokinetika

Kada su se bolesnici sami titrirali na analgetički učinak pomoću Zalvisa, plazmatske koncentracije sufentanila u prosjeku su iznosile 60-100 pg/ml tijekom dva dana primjene bez učinka na bazi dobi ili indeksa tjelesne mase ili blagog do umjerenog oštećenja bubrega ili jetre.

Bolesnici s indeksom tjelesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$

Populacijska farmakokinetička analiza s indeksom tjelesne mase kao kovarijantom pokazala je da su bolesnici s indeksom tjelesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$ češće uzimali lijek.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Pokazano je da sufentanil inducira učinke nalik opioidnim učincima u raznovrsnim laboratorijskim životinjama (psima, štakorima, zamorcima, hrčcima) pri dozama iznad onih koje induciraju analgeziju te u dva ispitivanja ponovljenih doza sufentanil sublingvalnih tableta koje su se bukalno primijenile u zlatnom sirijskom hrčku.

Reproduktivna toksičnost

Sufentanil nije bio teratogen u štakora i kunića. Sufentanil je uzrokovao embrioletnost u štakora i kunića u kojih je tijekom 10-30 dana tijekom gravidnosti intravenski primjenjena doza 2,5 puta veća od maksimalne doze u ljudi. Embrioletni učinak se smatrao sekundarnim naspram toksičnosti za skotnu ženku.

Nisu uočeni negativni učinci u drugom ispitivanju na štakorima u kojih je u razdoblju organogeneze primijenjena doza 20 puta veća od maksimalne doze u ljudi. Neklinički učinci uočili su se samo nakon primjena razina značajno iznad maksimalne doze u ljudi te su stoga od malog značaja za kliničku upotrebu.

Mutagenost

Amesov test nije otkrio mutagenu aktivnost sufentanila. U mikronukleusnom testu u ženki štakora jednokratna intravenska doza sufentanila u visini od 80 µg/kg (približno 2,5 puta vrijednosti gornje intravenske doze u ljudi) nije proizvela strukturalne mutacije kromosoma.

Kancerogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena na sufentanilu.

Lokalna podnošljivost

Dva ispitivanja lokalne podnošljivosti provedena su sa sufentanil sublingvalnim tabletama na obraznim vrećicama hrčka. Iz tih se ispitivanja zaključilo da Zalviso sublingvalne tablete nemaju ili imaju minimalan potencijal za lokalnu iritaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni

hipromeloza

karmelozanatrij, umrežena

stearatna kiselina

magnezijev stearat

Sunset yellow FCF Aluminium Lake (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zalviso je dostupan u polikarbonatnom ulošku, koji sadrži po 40 sublingvalnih tableta i pakiran je u vrećici od poliesterskog filma/LDPE/aluminijske folije/LDPE sa sredstvom za apsorpciju kisika.

Zalviso je dostupan u pakiranjima od 1, 10 i 20 uložaka te višestrukim pakiranjima koja sadrže 40 (2 pakiranja od 20), 60 (3 pakiranja od 20) i 100 (5 pakiranja od 20) uložaka što odgovara 40, 400, 800, 1600, 2400 odnosno 4000 sublingvalnih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Uložak se smije upotrijebiti samo pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka, koja se sastoji od regulatora i dozatora kako bi se osigurala ispravna primjena sustava.

Nakon uklanjanja vrećice potrebno je odmah staviti uložak u Zalviso napravu za primjenu lijeka.

Napravu je potrebno upotrijebiti sukladno uputama dostavljenim od strane proizvođača.

Zdravstveni radnici moraju pažljivo slijediti upute za pripremu Zalviso naprave za primjenu lijeka. Zalviso naprava za primjenu lijeka ne smije se upotrijebiti ako je bilo koji sastavni dio vidljivo oštećen.

Potpuno napunjena Zalviso naprava za primjenu lijeka radit će bez punjenja u trajanju do 72 sata.

Nakon prekida liječenja zdravstveni radnik mora ukloniti uložak iz naprave i zbrinuti svaki neupotrijebljen i/ili potpuno neispražnjen uložak sukladno lokalnim zakonima i zahtjevima za kontrolirane tvari. Sav preostali otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno pravilnikom ustanove i lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja Zalvisa u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nakon rasprava i postizanja suglasnosti s nacionalnim nadležnim tijelima u svakoj državi članici gdje se Zalviso stavlja u promet, nositelj odobrenja će osigurati da su svi zdravstveni radnici, za koje se očekuje da će propisivati Zalviso, informirani putem pisma o pristupu sljedećim materijalima ili će im isti biti dostavljeni:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku
- edukacijski materijali za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- informacije o indikaciji i odgovarajućem odabiru bolesnika;
- primjena Zalvisa sukladno smjernicama u Sažetku opisa svojstava lijeka kako bi se osigurala odgovarajuća primjena i minimizirali rizici.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA za 1, 10 i 20 uložaka

1. NAZIV LIJEKA

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete
Sufentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka sublingvalna tableta sadrži 15 mikrograma sufentanila (u obliku sufentanilcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110). Za daljnje informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 uložak od 40 sublingvalnih tableta
10 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta
20 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Samo za primjenu pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka.
Staviti u Zalviso napravu za primjenu lijeka odmah nakon što se izvadi iz vrećice.
Nemojte drobiti, žvakati ili progutati tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1042/001 1 uložak od 40 sublingvalnih tableta
EU/1/15/1042/002 10 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta
EU/1/15/1042/003 20 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA KAO DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete
Sufentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka sublingvalna tableta sadrži 15 mikrograma sufentanila (u obliku sufentanilcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110). Za daljnje informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

800 sublingvalnih tableta (20 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta). Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Samo za primjenu pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka.
Staviti u Zalviso napravu za primjenu lijeka odmah nakon što se izvadi iz vrećice.
Nemojte drobiti, žvakati ili progutati tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA NALJEPNICA (S PLAVIM OKVIROM)
SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete
Sufentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka sublingvalna tableta sadrži 15 mikrograma sufentanila (u obliku sufentanilcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110). Za daljnje informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 1600 sublingvalnih tableta [40 (2 pakiranja od 20) uložaka od po 40 sublingvalnih tableta]

Višestruko pakiranje: 2400 sublingvalnih tableta [60 (3 pakiranja od 20) uložaka od po 40 sublingvalnih tableta]

Višestruko pakiranje: 4000 sublingvalnih tableta [100 (5 pakiranja od 20) uložaka od po 40 sublingvalnih tableta]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Sublingvalna primjena.

Samo za primjenu pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka.

Staviti u Zalviso napravu za primjenu lijeka odmah nakon što se izvadi iz vrećice.

Nemojte drobiti, žvakati ili progutati tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1042/004 2 x 20 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta
EU/1/15/1042/005 3 x 20 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta
EU/1/15/1042/006 5 x 20 uložaka od po 40 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete
Sufentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka sublingvalna tableta sadrži 15 mikrograma sufentanila (u obliku sufentanilcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110). Za daljnje informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 uložak od 40 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Samo za primjenu pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka.
Staviti u Zalviso napravu za primjenu lijeka odmah nakon što se izvadi iz vrećice.
Nemojte drobiti, žvakati ili progutati tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP vidjeti stranicu 1.
EXP vidjeti na poledini.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot
Lot vidjeti stranicu 1
Lot vidjeti na poledini.

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE ULOŽAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete
Sufentanil
Sublingvalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

40 sublingvalnih tableta

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zalviso 15 mikrograma sublingvalne tablete sufentanil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zalviso i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalviso
3. Kako uzimati Zalviso
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zalviso
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zalviso i za što se koristi

Djelatna tvar Zalvisa je sufentanil koji pripada skupini jakih lijekova za ublažavanje boli koji se nazivaju opioidima.

Zalviso se koristi za liječenje akutne umjerene do teške boli u odraslih nakon kirurškog zahvata.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalviso

Nemojte uzimati Zalviso:

- ako ste alergični na sufentanil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate teških problema s disanjem.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Zalviso.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije liječenja ako:

- patite od bilo kojeg stanja koje utječe na Vaše disanje (poput astme, piskanja u plućima ili nedostatka zraka). Budući da Zalviso može utjecati na Vaše disanje, liječnik ili medicinska sestra provjeravat će Vaše disanje tijekom liječenja;
- imate ozljedu glave ili tumor mozga;
- imate problema sa srcem i cirkulacijom, naročito usporeni puls, nepravilne otkucaje srca, nizak volumen krvi ili nizak krvni tlak;
- imate umjerene do teške probleme s jetrom ili teške probleme s bubrezima, jer ti organi utječu na način na koji Vaše tijelo razgrađuje i uklanja ovaj lijek;
- imate zloupotrebu lijekova ili alkohola u anamnezi;
- redovito primjenjujete propisani opioidni lijek (npr. kodein, fentanil, hidromorfon, oksikodon);
- imate nenormalno sporo kretanje crijeva;
- imate bolest žučnog mjehura ili gušterače.

Uzimanje sublingvalnih tableta pomoću naprave

Prije nego počnete uzimati Zalviso, Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako upotrebljavati Zalviso napravu za primjenu lijeka. Potom ćete moći uzeti tabletu prema potrebi kako bi olakšali svoju bol. Pažljivo slijedite upute. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako niste u potpunosti razumjeli upute ili niste sigurni kako se pravilno rukuje napravom za primjenu lijeka.

Djeca i adolescenti

Zalviso se ne smije primijeniti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zalviso

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebice obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo što od sljedećeg:

- Bilo koje lijekove koji mogu utjecati na način na koji Vaše tijelo razgrađuje Zalviso npr. ketokonazol, koji se upotrebljava za liječenje gljivičnih infekcija.
- Bilo koje lijekove koji Vas mogu činiti pospanim (imaju sedativni učinak) poput tableta za spavanje, lijekova za liječenje tjeskobe, lijekova za smirenje ili drugih opioidnih lijekova, jer mogu povećati rizik od nastanka teških problema s disanjem.
- Lijekove za liječenje teške depresije (inhibitori monoaminooksidaze (MAO)), čak i ako ste ih uzeli tijekom posljednja 2 tjedna. Potrebno je zaustaviti primjenu MAO inhibitora najmanje 2 tjedna prije primjene Zalvisa.
- Druge lijekove koji se također uzimaju sublingvalno (lijekove koji se stavljaju ispod jezika gdje se otapaju) ili lijekove koji se razrjeđuju ili djeluju u Vašim ustima (npr. nistatin, tekući ili pastile koje držite u ustima kako bi se liječile gljivične infekcije), jer nije ispitan učinak na Zalviso.

Zalviso s alkoholom

Nemojte piti alkohol tijekom uzimanja Zalvisa. To može povećati rizik od nastanka teških problema s disanjem.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Zalviso se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili ako ste žena u reproduktivnoj dobi koja ne koristi kontracepciju.

Sufentanil prolazi u majčino mlijeko i može uzrokovati nuspojave u dojenom djetetu. Dojenje nije preporučeno kada uzimate Zalviso.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zalviso utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer može uzrokovati pospanost, omaglicu ili vizualne smetnje. Ne smijete upravljati vozilima ili strojevima ako iskusite bilo koji od tih simptoma tijekom ili nakon liječenja Zalvisom. Smijete upravljati vozilima i raditi sa strojevima samo ako je prošlo dovoljno vremena od posljednje doze Zalvisa.

Zalviso sadrži boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110)

Zalviso sadrži boju *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110) koje može prouzročiti alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Zalviso

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Sublingvalne tablete se uzimaju pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka, a to je sustav koji dostavlja jednokratnu dozu nakon aktivacije. Nakon što ste primili dozu, nećete moći osloboditi drugu dozu tijekom 20 minuta i nećete moći uzeti više od 3 doze u jednom satu.

Naprava će raditi 3 dana (72 sata), što je ujedno i maksimalno preporučeno trajanje Vašeg liječenja.

Zalviso se stavlja ispod jezika pomoću Zalviso naprave za primjenu lijeka. Možete kontrolirati Vaše liječenje, a napravu trebate aktivirati samo kad želite olakšati bol.

Tablete se otapaju ispod Vašeg jezika i ne smiju se drobiti, žvakati ili progutati. Ne smijete jesti ili piti i potrebno je što je moguće manje govoriti 10 minuta nakon svake doze.

Zalviso se smije uzimati samo u bolničkom okruženju. Ovaj lijek smiju propisati samo liječnici koji imaju iskustva u primjeni jakih lijekova protiv bolova poput Zalvisa i znaju koje učinke lijek može imati na Vas, naročito na Vaše disanje (vidjeti prethodno navedena „Upozorenja i mjere opreza“).

Ne upotrebljavajte napravu ako je bilo koji sastavni dio vidljivo oštećen.

Medicinsko osoblje će nakon Vašeg liječenja uzeti Zalviso napravu za primjenu lijeka i odgovarajuće zbrinuti sve neupotrijebljene tablete. Naprava je konstruirana na način da je nećete moći otvoriti.

Ako uzmete više Zalvisa nego što ste trebali

Naprava za primjenu lijeka primorat će Vas da čekate 20 minuta između doza kako bi Vas se spriječilo da uzmete više Zalvisa nego što biste trebali. Međutim, simptomi predoziranja uključuju teške probleme s disanjem poput usporenog i plitkog disanja, gubitka svijesti, ekstremno niskog krvnog tlaka, kolapsa i ukočenosti mišića. Ako se ti simptomi počnu pojavljivati, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su teški problemi s disanjem poput usporenog i plitkog disanja, koje može dovesti i do prestanka disanja ili nemogućnosti disanja.

Ako iskusite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava, prestanite uzimati Zalviso i odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): mučnina, povraćanje, vrućica.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

smetenost, omaglica, glavobolja, omamljenost, ubrzani puls, visoki krvni tlak, niski krvni tlak, zatvor, probavne smetnje, svrbež kože, nevoljni grčevi mišića, trzanje mišića, poteškoće s mokrenjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): alergijske reakcije, izostanak interesa ili emocija, nervoza, pospanost, abnormalni osjećaji na koži, problemi s koordinacijom mišićnih pokreta, mišićne kontrakcije, izraženi refleksi, poremećaji vida, usporeni puls, suha usta, pojačano znojenje, osip, suha koža, zimica, slabost.

Učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), konvulzije (napadaji), koma, mala veličina zjenice, crvenilo kože, sindrom ustezanja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zalviso

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake EXP.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte medicinsko osoblje kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zalviso sadrži

- Djelatna tvar je sufentanil. Svaka sublingvalna tableta sadrži 15 mikrograma sufentanila (u obliku sufentanilcitrata).
- Drugi sastojci su manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni), hipromeloza, umrežena karmelozanatrij, stearatna kiselina, magnezijev stearat, *sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110) (vidjeti dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Zalviso“).

Kako Zalviso izgleda i sadržaj pakiranja

Zalviso sublingvalne tablete su narančasto obojene plosnate tablete sa zaobljenim rubovima. Sublingvalne tablete su promjera 3 mm.

Sublingvalne tablete dostupne su u ulošcima; svaki uložak sadrži 40 sublingvalnih tableta. Jedan uložak je pakiran u vrećici u kojoj se nalazi i sredstvo za apsorpciju kisika.

Zalviso sublingvalne tablete su dostupne u pakiranjima od 1, 10 i 20 uložaka te višestrukim pakiranjima koja sadrže 40 (2 pakiranja od 20), 60 (3 pakiranja od 20) i 100 (5 pakiranja od 20) uložaka što odgovara 40, 400, 800, 1600, 2400 odnosno 4000 sublingvalnih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxemburg/Luxembourg
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
CS 90001
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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.