

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mikrogramm szufentanil tartalmaz (citrát formájában) nyelvvalatti tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

0,074 mg narancssárga FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz nyelvvalatti tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Nyelvalatti tabletta.

A 3 mm átmérőjű Zalviso nyelvvalatti tabletta narancssárga színű, lapos felületű, lekerekített szélű tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zalviso közepes-erős akut posztoperatív fájdalom kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zalviso kizárólag kórházi körülmények között alkalmazható. A Zalviso-t kizárólag az opioid-terápia vezetése terén jártas – különös tekintettel az opioidok mellékhatásaira, például a légzésdepresszióra – orvosok írhatják fel (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A Zalviso nyelvvalatti tablettát fájdalom esetén a betegnek magának kell beadnia a Zalviso adagolókészülék használatával. A Zalviso adagolókészüléket úgy tervezték, hogy a szufentanil nyelvvalatti tabletta 15 mikrogrammos egyszeri adagját adja ki szükség szerint, a beteg által szabályozott módon, az adagok között legalább 20 perces különbséget tartva (reteszidő), 72 órán át, ami a kezelés maximális javasolt időtartama. Lásd „Az alkalmazás módja” című pontot.

Idős betegek

Idős betegeknél nem végeztek speciális populációs vizsgálatokat a szufentanil nyelvvalatti tabletta alkalmazásával. Klinikai vizsgálatokban a bevont betegek körülbelül 30%-a volt 65 és 75 év közötti. Idős betegeknél a biztonságosság és hatásosság hasonló volt a fiatalabb felnőtteknél megfigyelthez (lásd 5.2 pont).

Beszűkült máj- vagy veseműködés

Beszűkült máj- vagy veseműködésű betegeknél nem végeztek speciális populációs vizsgálatokat a szufentanil nyelvvalatti tabletták alkalmazásával. A szufentanil ilyen betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Közepes-súlyos fokban beszűkült májműködésű vagy súlyos fokban beszűkült veseműködésű betegeknél a Zalviso óvatosan alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Zalviso biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag sublingualis alkalmazásra.

A betegnek magának kell beadnia a Zalviso nyelvvalatti tablettát a Zalviso adagolókészülék használatával, amelyet a beteg kizárólag fájdalom esetén aktiválhat (lásd 6.6 pont).

A kiadott nyelvvalatti tablettának a nyelv alatt kell feloldódnia, és nem szabad összetörni, szétrágni vagy lenyelni. A Zalviso egyes adagjainak bevétele után a betegnek 10 percen át nem szabad ennie és innia, és minimálisra kell korlátoznia a beszédet.

A Zalviso adagolókészülékkel beadható sublingualis szufentanil maximális mennyisége óránként 45 mikrogramm (3 adag).

Amennyiben a beteg ismételt, maximális alkalommal használja a készüléket, egy patron 13 óra 20 perces időtartamra lesz elegendő. Szükség esetén további Zalviso patronok használhatók fel.

A gyógyszer alkalmazása előtt a Zalviso adagolókészülék beállítására és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Jelentős légzésdepresszió.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Légzésdepresszió

A szufentanil légzésdepressziót okozhat, melynek foka/súlyossága dózisfüggő. A szufentanil légzőrendszerre gyakorolt hatásait klinikai monitorozással kell felmérni, például a légzésszám, a szedáció foka és az oxigénszaturáció meghatározásával. A károsodott légzésfunkciójú vagy csökkent légzési rezervvel rendelkező betegek magasabb kockázatnak vannak kitéve. A szufentanil által előidézett légzésdepresszió opioid-antagonistákkal felfüggeszthető. Az antagonisták ismételt alkalmazására lehet szükség, mivel a légzésdepresszió időtartama hosszabb lehet, mint az antagonisták hatástartama (lásd 4.9 pont).

Intracranialis nyomás

A szufentanil óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik különösen érzékenyek lehetnek a CO₂-retenció agyi hatásaival szemben, például akiknél fokozott intracranialis nyomásra vagy csökkent tudati szintre utaló jelek állnak fenn. Fejsérülés esetén a szufentanil elfedheti a klinikai lefolyást jelző tüneteket. A szufentanil agydaganatban szenvedő betegeknél óvatosan alkalmazandó.

Cardiovascularis hatások

A szufentanil bradycardiát idézhet elő. Ezért óvatosan alkalmazandó azoknál a betegeknél, akiknél eleve bradyarrhythmia áll fenn vagy állt fenn korábban.

A szufentanil hypotoniát okozhat, különösen hypovolaemiás betegeknél. Meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket a stabil artériás nyomás fenntartása érdekében.

Beszűkült máj- vagy veseműködés

A szufentanil elsősorban a májban metabolizálódik, és a vizelettel, valamint a széklettel választódik ki. Súlyosan beszűkült máj-, illetve veseműködésű betegeknél elnyújtottabb lehet a hatástartam. A Zalviso ilyen betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Közepes-súlyos fokban beszűkült májműködésű vagy súlyos fokban beszűkült veseműködésű betegeknél gondosan ellenőrizni kell a szufentanil túladagolási tüneteinek esetleges fennállását (lásd 4.9 pont).

Abúzuspotenciál és tolerancia

A szufentanil abúzuspotenciállal rendelkezik. Ezt figyelembe kell venni, ha a szufentanilt olyan betegnek írják fel, vagy olyan betegnél alkalmazzák, akinél fokozott a gyógyszerrel való visszaélés, az abúzus vagy a gyógyszer engedélyezett forgalomból az engedély nélküli forgalomba történő eltérítésének a kockázata

Krónikus opioid-terápiában részesülő vagy opioid-függő betegeknek nagyobb lehet az analgetikus dóziséigénye annál, mint amit a Zalviso adagolókészülék adagolni képes.

Gastrointestinalis hatások

A szufentanil μ -opioid receptor agonistaként lassíthatja a gastrointestinalis motilitást. A Zalviso ezért óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél ileus kockázata áll fenn.

A szufentanil μ -opioid receptor agonistaként az Oddi-sphincter spasmusát válthatja ki. A Zalviso ezért óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik epeúti betegségben szenvednek, az akut pancreatitist is beleértve.

Egyebek

Alkalmazása előtt az egészségügyi szakembernek gondoskodnia kell arról, hogy a beteg megkapja a Zalviso adagolókészülék működtetésére vonatkozóan a megfelelő utasításokat, hogy szükség szerint be tudja adni magának a tablettákat fájdalom enyhítésére a posztoperatív időszakban. A Zalviso-t csak olyan betegek alkalmazhatják, akik képesek megérteni és betartani az adagolókészülék működtetésére vonatkozó utasításokat. Az egészségügyi szakembernek figyelembe kell vennie, hogy rendelkezik-e a beteg a készülék megfelelő alkalmazásához szükséges képességekkel (például látással és kognitív funkciókkal).

Segédanyagok

A Zalviso nyelvalatti tableta sunset yellow FCF alumínium lakk (E110) azofestéket tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás a citokróm P450 3A4-enzimmel

A szufentanil főként a humán citokróm P450 3A4 enzim metabolizálja. A potens CYP3A4-inhibitor ketokonazol jelentős mértékben növelheti a sublingualis szufentanil szisztémás expozícióját (a maximális plazmakoncentráció [C_{\max}] 19%-os emelkedése, a teljes hatóanyag-expozíció [AUC] 77%-os emelkedése és a maximális koncentráció eléréséig eltelt idő 41%-os megnyúlása). Egyéb potens CYP3A4-gátlók (például itraconazol, ritonavir) esetében hasonló hatások nem zárhatók ki. A fokozott expozíció kapcsán a hatásosságban/tolerálhatóságban bekövetkező bármilyen változást a gyakorlatban kompenzálni fogja az adagolási gyakoriság megváltoztatása (lásd 4.2 pont).

Központi idegrendszeri depresszánsok

Központi idegrendszeri depresszánsok, köztük barbiturátok, benzodiazepinek, neuroleptikumok és egyéb opioidok, halogén gázok vagy nem szelektív központi idegrendszeri depresszánsok (például alkohol) egyidejű alkalmazása fokozhatja a légzésdepressziót.

Monoamin-oxidáz- (MAO) gátlók

Általában 2 héttel a Zalviso-kezelés előtt ajánlott a MAO-gátlók alkalmazásának abbahagyása, mivel opioid analgetikumok esetében a MAO-inhibitorok általi súlyos, és előre nem jelezhető potenciációról számoltak be.

Egyebek

Nem vizsgálták az interakciót egyéb sublingualisan alkalmazott készítményekkel, illetve olyan készítményekkel, amelyeknek a szájüregben kell hígulniuk/a szájüregben fejtik ki hatásukat, ezért egyidejű alkalmazásukat el kell kerülni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szufentanil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az esetleges káros hatások megítéléséhez. Ezidáig nem áll rendelkezésre arra vonatkozó adat, hogy a szufentanil terhesség alatti alkalmazása fokozná a veleszületett rendellenességek kockázatát.

A szufentanil átjut a placentán.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Zalviso alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A szufentanil intravénásan alkalmazva kiválasztódik a humán anyatejbe, ezért óvatosság ajánlott, ha a Zalviso-t szoptató nőknél alkalmazzák. Szufentanil alkalmazásakor nem javasolt a szoptatás a szoptatott újszülöttnél/csecsemőnél kialakuló opioid hatások, illetve toxicitás kockázata miatt (lásd 4.9 pont).

Termékenység

A szufentanil nők, illetve férfiak termékenységre kifejtett hatásairól nincsenek adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szufentanil nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek gépjárművet, és ne kezeljenek gépeket, amennyiben aluszékonytságot, szédülést vagy látászavart tapasztalnak a Zalviso tabletta szedése alatt vagy a kezelés után. A betegek csak akkor vezethetnek, illetve kezelhetnek gépeket, ha a Zalviso utolsó bevétele óta már elegendő idő telt el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A szufentanil legsúlyosabb mellékhatása a potenciálisan apnoéhoz és légzésleálláshoz vezető légzésdepresszió (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokból származó összevont biztonságossági adatok alapján a hányinger és a hányás voltak a leggyakrabban ($\geq 1/10$ gyakorisággal) jelentett mellékhatások.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A szufentanil tartalmú egyéb gyógyszerek klinikai vizsgálataiban vagy a forgalomba hozatal követő alkalmazásuk során észlelt mellékhatások összefoglalása az alábbi táblázatban látható. A gyakoriságok meghatározása a következő:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka	$< 1/10\,000$
Nem ismert:	A rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

MedDRA szervrendszer kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység*	Anaphylaxiás sokk
Pszichiátriai kórképek		Zavart tudatállapot	Apátia* Idegesség*	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Fejfájás Sedatio	Aluszékonyosság Paraesthesia Ataxia* Dystonia* Hyperreflexia*	Convulsio Kóma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Látászavarok	Miosis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Emelkedett szívfrekvencia	Csökkent szívfrekvencia*	
Érbetegségek és tünetek		Emelkedett vérnyomás Csökkent vérnyomás		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Légzésdepresszió	Apnoe	Légzésleállás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás	Obstipatio Dyspepsia	Szájszárazság	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus	Hyperhidrosis Bőrkiütés Száras bőr*	Erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Akaratlan izomösszehúzódások Izomrángás*		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vizeletretenció		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz		Hidegrázás Gyengeség	Gyógyszermegvonási szindróma

* lásd a „Válogatott mellékhatások leírása” című pontban.

Válogatott mellékhatások leírása

Egyéb, μ -opioid receptor aktivitással rendelkező anyagok tartós alkalmazását követően megvonási tüneteket figyeltek meg a kezelés hirtelen megszakítása után.

Néhány mellékhatást a Zalviso-val végzett klinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg. Azok gyakoriságát a szufentanil intravénás alkalmazásból származó adatok alapján határozták meg: gyakori – izomrángás; nem gyakori – túlérzékenység, apátia, idegesség, ataxia, dystonia, hyperreflexia, lassú szívfrekvencia és bőrszárazság.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Panaszok és tünetek

A szufentanil túladagolását a farmakológiai hatások fokozódása jelzi. A klinikai képet – az egyéni érzékenységtől függően – a légzésdepresszió foka határozza meg. A légzésdepresszió a hypoventilációtól a légzésleállásig terjedhet. Az egyéb lehetséges tünetek közé tartoznak az eszméletvesztés, kóma, cardiovascularis sokk és izommerevség.

Kezelés

Túladagolás esetén a μ -opioid receptor agonista hatások tüneteinek kezelését célzó terápiát kell alkalmazni, amelybe beletartozik oxigén adása is. Kiemelt figyelmet kell fordítani a légúti elzáródásra, valamint az asszisztált vagy kontrollált lélegeztetés szükségességére.

Légzésdepresszió esetén opiát-antagonistát (pl. naloxont) kell alkalmazni. Ez nem zár ki további, közvetlen ellenintézkedéseket. Az opiát-antagonista szufentanilhoz képest rövidebb hatástartamát figyelembe kell venni. Ebben az esetben az opioid-antagonistát ismételten vagy infúzióban lehet adni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Opioid anesztetikumok, ATC kód: N01AH03

Hatásmechanizmus

A szufentanil a μ -opioid receptorokhoz nagy szelektivitással kötődő, erős hatású szintetikus opioid. A szufentanil a μ -opioid receptorokon teljes agonistaként viselkedik.

A szufentanil nem vált ki hisztaminfelszabadulást. A szufentanil valamennyi hatása azonnal és teljes mértékben gátolható specifikus antagonistá, például naloxon adásával.

Fő farmakodinámiás hatások

Analgesia

A szufentanil által kiváltott analgesiót vélhetően az – elsősorban a központi idegrendszerben található – μ -opioid receptorok aktiválása mediálja, módosítva a fájdalom érzékelését és a fájdalomra adott választ egyaránt befolyásoló folyamatokat. Emberben a hatáserősség 7-10-szer nagyobb, mint a fentanilé, és 500-1000-szer nagyobb, mint a morfiné (*per os* alkalmazás esetén). A szufentanil erősen lipofil, ami lehetővé teszi, hogy sublingualisan lehessen alkalmazni, és gyorsan beálló analgetikus hatást lehessen elérni.

Másodlagos farmakodinámiás hatások

Légzésdepresszió

A szufentanil légzésdepressziót okozhat (lásd 4.4 pont) és a köhögési reflexet is gátolja.

Egyéb központi idegrendszeri hatások

Ismert, hogy a nagy dózisokban, intravénásan alkalmazott szufentanil izommerevséget okoz, ami valószínűleg a substantia nigra és a nucleus striatumra gyakorolt hatás eredménye. Hypnoticus hatása EEG-eltérések alapján igazolható.

Gastrointestinalis hatások

A szufentanil analgetikus plazmakoncentrációban hányingert és hányást válthat ki a kemoreceptor trigger zóna irritálásával.

A szufentanil gastrointestinalis hatásai közé tartozik a csökkent propulzív motilitás, a csökkent szekréció, valamint a gastrointestinalis tractus sphinctereinek fokozott (akár spasmusig terjedő) izomtónusa (lásd 4.4 pont).

Cardiovascularis hatások

A szufentanil – valószínűleg vagus (kolinerg) aktivitással járó – intravénás, kis dózisú alkalmazása enyhe bradycardiát és enyhén csökkent szisztémás vascularis rezisztenciát okoz a vérnyomás jelentős csökkentése nélkül (lásd 4.4 pont).

A stabil cardiovascularis státusz fennmaradásához a szív előterhelésére, a szív véráramlásának sebességére, valamint a myocardium oxigénfogyasztására gyakorolt minimális hatások is hozzájárulnak. A szufentanil által a myocardium-funkcióra gyakorolt közvetlen hatásokat nem figyelték meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Analgesia

A Zalviso hatásosságát a beteg által szabályozott fájdalomcsillapítás tekintetében három III. fázisú klinikai vizsgálat során igazolták akut posztoperatív nociceptív és visceralis fájdalomban szenvedő betegeknél (kiterjedt hasi vagy ortopédiai műtétet követő posztoperatív fájdalom): 2 vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos (Zalviso N = 430 beteg; placebo N = 161 beteg), 1 vizsgálat pedig nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos (Zalviso N = 177 beteg; morfin N = 180 beteg) volt.

A betegeket Zalviso-val kezelték a következő adagolási rend szerint: 15 mikrogramm szufentanil sublingualisan szükség szerint, de legalább 20 perces reteszidővel, 72 órán át.

A placebohoz képest előnyösebb hatást a III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatokban igazolták a kiindulási és a 48 órás időtartam alatt fennálló fájdalomintenzitás különbségeinek idővel súlyozott összege (SPID48 – sum of pain intensity difference; $P \leq 0,001$), mint elsődleges végpont, valamint a 24, 48 és 72 órás időtartamra vonatkozó, idővel súlyozott SPID ($P \leq 0,004$), teljes fájdalomcsillapítás (TOTPAR – total pain relief; $P \leq 0,004$) és a beteg általi összértékelés ($P \leq 0,007$), mint másodlagos végpontok tekintetében. Ezekben a klinikai vizsgálatokban a Zalviso-csoportba tartozó vizsgálati alanyok felénél vagy nagyobb részénél következett be 48 óra elteltével jelentős fájdalomenyhülés (30%-os reszponder arány) (visceralis fájdalom 60%, nociceptív fájdalom 54,9%).

A betegek jelentősen nagyobb hányada (78,5%-a) értékelte a Zalviso-val végzett fájdalomcsillapítási módszert „jó”-nak vagy „kiváló”-nak, mint az intravénás morfinnal végzett, beteg által szabályozott analgesia módszert (65,5%) (48 óra elteltével értékelt elsődleges végpont; $P = 0,007$). A betegek mind a három III. fázisú vizsgálatban a fájdalom intenzitásának klinikailag jelentős mértékű enyhüléséről számoltak be a Zalviso-kezelés első órájában (fájdalomintenzitás különbsége a kiinduláshoz képest és a teljes fájdalom válasz > 1 NRS – numeric rating scale). A Zalviso az egészségügyi szakemberek értékelése alapján is könnyebben alkalmazható volt ($P = 0,017$).

Amint azt az aktív-kontrollos vizsgálatban igazolták, az első 48 órában a Zalviso-adagok alkalmazása között eltelt átlagos időtartam kétszer olyan hosszú volt, mint az intravénás morfinnal végzett, beteg által szabályozott analgesia esetében (körülbelül 80 perc, szemben a körülbelül 45 perccel). A három kontrollos vizsgálat során a 48-72 órán át Zalviso-val kezelt betegek által a rendelkezésre álló 216 adagból felhasznált adagok száma széles tartományba esett, az átlag 49 adag volt betegenként (tartomány: 8-153 adag), és a beteg többsége (69,7%) 24-72 közötti adagot alkalmazott.

Légzésdepresszió

A Zalviso analgetikus dózisban néhány betegnél légzésdepressziót kiváltó hatásokat idézett elő a klinikai vizsgálatok során. A III. fázisú aktív-kontrollos vizsgálatban az oxigénszaturáció csökkenésének mértéke hasonló volt a Zalviso és beteg által szabályozott intravénás morfin csoportok között. Ugyanakkor a Zalviso nyelvatti tablettá adagolókészülékkel végzett beadását követően statisztikailag szignifikáns mértékben alacsonyabb volt azoknak a betegeknek a százalékos aránya (19,8%), akiknél oxigén-deszaturációs epizódok léptek fel (lásd 2. ábra), mint az IV PCA (Intravenous patient-controlled analgesia) morfin-csoportban (30,0%). Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az intravénásan alkalmazott szufentanil kevésbé okoz légzésdepressziót a fentanil ekvianalgetikus dózisaihoz képest.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Sublingualis alkalmazást követően a szufentanil farmakokinetikája elsődlegesen felszívódási kinetikát mutató, három kompartmentes modellel írható le. Ez az alkalmazási mód jobb abszolút biohasznosulást eredményez az intestinalis és a máj 3A4 enzime által végzett, first-pass effektust eredményező metabolizmus elkerülése révén.

A Zalviso egyszeri adagjának sublingualis beadása után az átlagos abszolút biohasznosulás 59% volt a 15 mikrogramm adagú, egy perces intravénás szufentanil-infúzióhoz viszonyítva. Ehhez képest *per os* bevételt (lenyelést) követően a biohasznosulás jelentősen alacsonyabb, 9%-os. Klinikai vizsgálatokban ismételt alkalmazás során a biohasznosulás 37,6%-ra csökkent.

A buccalis alkalmazást értékelő vizsgálat során fokozott, 78%-os biohasznosulást igazoltak, amikor a tablettákat az alsó frontfogak elé helyezték.

Egyszeri adag beadását követően a szufentanil kb. 50 perc elteltével éri el maximális koncentrációját, ami ismételt adagolás után kb. 20 percre rövidül. Amikor a Zalviso-t 20 percenként alkalmazták, 13 adag beadását követően alakult ki a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció.

Eloszlás

A szufentanil intravénás alkalmazása után a centrális eloszlási térfogat kb. 14 liter volt, míg dinamikus egyensúlyi állapotban az eloszlási térfogat kb. 350 liter volt.

Biotranszformáció

Biotranszformáció főként a májban és a vékonybélben zajlik. A szufentanilt emberben főként a citokróm P450 enzimrendszer 3A4 izoenzime metabolizálja (lásd 4.5 pont). A szufentanil gyorsan metabolizálódik számos inaktív metabolitná, melyek közül az oxidatív N- és O-dealkiláció jelentik az elimináció fő útját.

Elimináció

Egyszeri adag intravénás beadása után a teljes plazmaclearance körülbelül 917 l/perc. A szufentanil intravénásan beadott adagjának körülbelül 80%-a választódik ki 24 órán belül. Az adagnak csak 2%-a választódik ki változatlan formában. A rassz, a nem, a vese- és májfunkciós paraméterek vagy CYP3A4-szubsztrátok egyidejű alkalmazása nem befolyásolja a clearance-t.

A klinikailag releváns plazmakoncentrációkat nagyrészt az az idő határozza meg, ami alatt a szufentanil plazmakoncentrációja a C_{\max} -értékről 50%-ra esik az adagolás leállítását követően (kontextus-függő felezési idő vagy $CST_{1/2}$, context sensitive half-time), és nem a terminális felezési idő. Egyszeri adag beadása után a medián $CST_{1/2}$ 2,2 óra volt, ami ismételt adagolás után 2,5 órás medián értékre emelkedett: a sublingualis beadási mód tehát jelentősen megnyújtja az intravénásan alkalmazott szufentanilt jellemző hatástartamot (0,14 órás $CST_{1/2}$). Egyszeri és ismételt adagolást követően egyaránt hasonló $CST_{1/2}$ -értékeket figyeltek meg, ami azt mutatja, hogy a nyelv alatti tabletta ismételt adagolása után előre jelezhető és következetes a hatástartam.

A 15 mikrogrammos szufentanil nyelv alatti tabletta egyszeri alkalmazását követően megfigyelt átlagos terminális felezési idő a 6–10 órás tartományban mozgott. Többszöri alkalmazást követően akár 18 óráig terjedő, hosszabb átlagos terminális felezési időt figyeltek meg, ami a szufentanil ismételt adagolását követően elért kialakult nagyobb plazmakoncentrációjának, valamint annak köszönhető, hogy lehetőség volt hosszabb időn keresztül mérni ezeket a koncentrációkat.

Különleges populációk

Beszűkült veseműködés

A szufentanil plazmakoncentrációjának populációs farmakokinetikai elemzése alapján, amelyet a Zalviso betegeknél és egészséges önkénteseknél ($N = 700$) – köztük 75, közepes fokban és 7, súlyos fokban beszűkült veseműködésű betegnél – történő alkalmazását követően végeztek, a veseműködés nem tekinthető a clearance szignifikáns kovariánsának. Ugyanakkor a súlyos fokban beszűkült veseműködésű vizsgált betegek kis száma miatt a Zalviso óvatosan alkalmazandó ilyen betegeknél (lásd 4.4 pont).

Beszűkült májműködés

A Zalviso populációs farmakokinetikai elemzése alapján, amelyet betegeknél és egészséges önkénteseknél ($N = 700$) – köztük 13, közepes fokban és 6, súlyos fokban beszűkült májműködésű betegnél – végeztek, a májműködés nem tekinthető a clearance szignifikáns kovariánsának. A közepes-súlyos fokban beszűkült májműködésű betegek kis száma miatt előfordulhat, hogy a vizsgálat nem mutatta ki a clearance kovariánsaként szerepet játszó májműködési zavar esetleges hatását. Ezért ilyen betegeknél a Zalviso óvatosan alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél nincsenek farmakokinetikai adatok a Zalviso-ra vonatkozóan. Gyermekeknél a szufentanil intravénás adását követően kevés farmakokinetikai adat áll rendelkezésre.

Idős betegek

Idős betegeknél nem végeztek speciális populációs vizsgálatokat a Zalviso alkalmazásával. A szufentanil intravénás alkalmazásából származó farmakokinetikai adatok nem mutattak életkortól függő különbségeket. A III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatok során a bevont betegek körülbelül 20%-a volt időskorú (≥ 75 éves), és a bevont betegek körülbelül 30%-a volt 65 és 75 év közötti. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az életkor a clearance 27%-os csökkenésében megnyilvánuló hatást fejt ki idős (65 év feletti) betegeknél. Mivel ez az életkorfüggő csökkenés a szufentanil expozíciós paramétereiben kisebb mértékű, mint a megfigyelt 30-40%-os interindividuális variabilitás, ez a hatás nem tekinthető klinikailag relevánsnak, különösen mivel a Zalviso alkalmazása kizárólag „szükség szerint” történik.

Populációs farmakokinetika

Amikor a betegek analgetikus hatásra titrálták maguknál a Zalviso-t, a szufentanil plazmakoncentrációja két napi alkalmazás során átlagosan 60-100 pg/ml volt, és az életkorhoz, a testtömegindexhez (body mass index, BMI) vagy az enyhe-közepes fokban beszűkült vese- vagy májműködéshez köthető hatás nem volt megfigyelhető.

30 kg/m² feletti BMI értékkel rendelkező betegek

A BMI-vel mint kovariánssal végzett populációs farmakokinetikai elemzés kimutatta, hogy a 30 kg/m² feletti BMI-értékkel rendelkező betegek gyakrabban adagolták a gyógyszert.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózisú toxicitás

A szufentanil az analgetikus dózisok feletti adagokban opioidszerű hatásokat idézett elő laboratóriumi állatok széles körében (kutya, patkány, tengerimalac, hörcsög), valamint két, szíriai aranyhörcsögöknél buccalisan alkalmazott szufentanil nyelvvalatti tablettával végzett ismételt adagolású vizsgálatban.

Reproduktív toxicitás

A szufentanil patkányokban és nyulakban nem bizonyult teratogénnek. A szufentanil vemhességük alatt 10-30 napon át a maximális humán adag 2,5-szeresével intravénás úton kezelt patkányoknál és nyulaknál embriotális hatásának bizonyult. Az embriotális hatást az anyaállatra gyakorolt toxikus hatás következményének tekintették.

Egy másik vizsgálat során nem figyeltek meg káros hatásokat olyan patkányoknál, amelyeket a maximális humán adag 20-szorosával kezeltek az organogenesis időszakában. A preklinikai hatásokat csak a maximális humán dózist jóval meghaladó dózisok esetén figyelték meg, amelyek ezért a klinikai alkalmazásra vonatkozóan csekély relevanciával rendelkeznek.

Mutagenitás

Az Ames-teszt nem mutatott mutagenitást a szufentanil esetében. Nőstény patkányokkal végzett micronucleus-tesztben a szufentanil akár 80 µg/kg-ot elérő intravénás adagjai (a humán intravénás dózis felső határának körülbelül 2,5-szerese) nem idéztek elő szerkezeti kromoszóma-mutációkat.

Karcinogenitás

A szufentanillal karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Lokális tolerancia

A lokális tolerancia értékelésére két vizsgálatot végeztek a szufentanil nyelvvalatti tablettával hörcsög pofazacsókján. Ezen vizsgálatok alapján azt állapították meg, hogy a Zalviso nyelvvalatti tabletta helyi irritációt okozó hatással nem vagy minimális mértékben rendelkezik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)

Kalcium-hidrogén-foszfát, vízmentes

Hipromellóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Sztearinsav
Magnézium-sztearát
Sunset yellow FCF alumínium lakk (E110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Zalviso polikarbonát patronokban kerül forgalomba, amelyek mindegyike 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmaz, és oxigén abszorbenssel ellátott poliészter film/LDPE/alumínium fólia/LDPE tasakba van csomagolva. A Zalviso 1, 10 és 20 db patronot tartalmazó kiszerelésekben, valamint 40 (2 db 20-as csomag), 60 (3 db 20-as csomag) és 100 (5 db 20-as csomag) patronot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható, ami sorrendben 40, 400, 800, 1600, 2400 és 4000 db nyelvvalatti tablettának felel meg. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A patron kizárólag a Zalviso – vezérlő- és adagolóegységből álló – adagolókészülékével használható a rendszer helyes használatának biztosítása érdekében.

A tasakból történő kivétele után a patronat azonnal be kell helyezni a Zalviso adagolókészülékbe.

A készüléket a készülék gyártója által mellékelte tájékoztatóban ajánlottaknak megfelelően kell használni.

A Zalviso adagolókészülék egészségügyi szakember általi beállítására vonatkozó utasításokat gondosan be kell tartani.

A Zalviso adagolókészülék nem használható, ha bármely komponensén sérülés látható.

A teljesen feltöltött Zalviso adagolókészülék legfeljebb 72 órán át működik újratöltés nélkül.

A kezelés leállítása után az egészségügyi szakembernek ki kell vennie a patronat a készülékből, és a fel nem használt és/vagy nem teljesen kiürült patronokat a helyi törvényeknek és az ellenőrzött anyagokra vonatkozó előírásoknak megfelelően meg kell semmisítenie. A többi hulladékanyagot az intézményi szabályzatoknak és a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A Zalviso egyes tagállamokban való bevezetését megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az országos szakhatósággal az oktatási anyag tartalmát és formátumát

illetően, a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módjait, valamint a program bármely egyéb aspektusát is beleértve.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell róla, hogy – az országos szakhatósággal történő tárgyalások és egyeztetés után – az összes olyan tagállamban, ahol a Zalviso forgalomban van, minden egészségügyi szakember, aki a Zalviso-t várhatóan fel fogja írni, információkat kapjon egy tájékoztató levél útján a következő anyag elérhetőségéről / megkapja a következő anyagokat:

- Alkalmazási előírás és Betegtájékoztató
- Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagok

Az oktatási anyagnak a következő fő üzeneteket kell tartalmazniuk:

- Tájékoztató a javallatról, és hogy hogyan kell megfelelően kiválasztani a betegeket;
- A Zalviso Alkalmazási előírásban szereplő útmutatásoknak megfelelő használata, biztosítandó a megfelelő alkalmazást és a kockázatok minimalizálását.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1,10 ÉS 20 DB PATRON DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tablettá
szufentanil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mikrogramm szufentanilt tartalmaz (citrát formájában) nyelvvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db, 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron
10 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron.
20 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Sublingualis alkalmazás.
Kizárólag a Zalviso adagolókészülékkel alkalmazandó.
A tasakból történő kivétele után azonnal be kell helyezni a Zalviso adagolókészülékbe.
A tablettát nem szabad szétörni, szétrágni vagy lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1042/001 1 db, 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron
EU/1/15/1042/002 10 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron
EU/1/15/1042/003 20 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZ KOMPONENSE („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
szufentanil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mikrogramm szufentanilt tartalmaz (citrát formájában) nyelvvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

800 db nyelvvalatti tabletta (20 db, egyenként 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron)
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Sublingualis alkalmazás.
Kizárólag a Zalviso adagolókészülékkel alkalmazandó.
A tasakból történő kivétele után azonnal be kell helyezni a Zalviso adagolókészülékbe.
A tablettát nem szabad szétörtni, szétrágni vagy lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CÍMKE (BLUE BOX-SZAL) KIZÁRÓLAG GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
szufentanil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mikrogramm szufentanilt tartalmaz (citrát formájában) nyelvvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 1600 db nyelvvalatti tabletta [40 (2 db 20-as csomag), egyenként 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron]

Gyűjtőcsomagolás: 2400 db nyelvvalatti tabletta [60 (3 db 20-as csomag), egyenként 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron]

Gyűjtőcsomagolás: 4000 db nyelvvalatti tabletta [100 (5 db 20-as csomag), egyenként 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Sublingualis alkalmazás.

Kizárólag a Zalviso adagolókészülékkel alkalmazandó.

A tasakból történő kivétele után azonnal be kell helyezni a Zalviso adagolókészülékbe.

A tablettát nem szabad szétörni, szétrágni vagy lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1042/004 2 x 20 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron
EU/1/15/1042/005 3 x 20 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron
EU/1/15/1042/006 5 x 20 db, egyenként 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tablettá
szufentanil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mikrogramm szufentanilt tartalmaz (citrát formájában) nyelvvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db, 40 nyelvvalatti tablettát tartalmazó patron

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Sublingualis alkalmazás.

Kizárólag a Zalviso adagolókészülékkel alkalmazandó.

A tasakból történő kivétele után azonnal be kell helyezni a Zalviso adagolókészülékbe.

A tablettát nem szabad szétörni, szétrágni vagy lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

EXP lásd az 1. oldalon

EXP lásd a hátoldalon

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot
Lot lásd 1. oldal
Lot lásd a hátoldalon

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PATRON

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tabletta
szufentanil
Sublingualis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 db nyelvvalatti tabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zalviso 15 mikrogramm nyelvvalatti tabletta szufentanil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zalviso és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zalviso szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zalviso-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zalviso-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zalviso és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zalviso hatóanyaga a szufentanil, amely az opioid nevű erős fájdalomcsillapító gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Zalviso felnőttek műtét utáni közepes–erős akut fájdalmának kezelésére szolgál.

2. Tudnivalók a Zalviso szedése előtt

Ne szedje a Zalviso-t:

- ha allergiás a szufentanilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos légzésproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zalviso szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A kezelés előtt mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha

- olyan betegségben szenved, amely befolyásolja a légzését (például asztma, sípoló légzés vagy légzomj). Mivel a Zalviso befolyásolhatja a légzését, a kezelés során kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja az Ön légzését.
- fejsérülése vagy agydaganata van.
- szív- vagy keringési problémái vannak, különös tekintettel a lassú szív működésre, szabálytalan szívverésre, alacsony vértérfogatra vagy alacsony vérnyomásra.
- közepes-súlyos fokú máj-, illetve súlyos fokú vese problémái vannak, mivel ezek a szervek befolyásolhatják, hogy szervezete hogyan bontja le és választja ki a gyógyszert;
- gyógyszer- vagy alkoholfüggőség szerepel a kórtörténetében.
- rendszeresen alkalmaz vényre felírt opioid gyógyszert (pl. kodein, fentanil, hidromorfon, oxikodon).
- kórosan lassú a bélműködése.
- epehólyag- vagy hasnyálmirigy-betegsége van.

A nyelvvalatti tabletta bevétele a készülékkel

Mielőtt elkezdni alkalmazni a Zalviso-t, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell használni a Zalviso adagolókészüléket. Ezután igény szerint tudja majd bevenni a tablettát fájdalom enyhítésére. Gondosan kövesse az utasításokat. Ha nem teljesen érti az utasításokat, vagy ha nem biztos benne, hogyan kell helyesen kezelni az adagolókészüléket, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

A Zalviso nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Zalviso

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbiak bármelyikét szedi:

- Bármilyen gyógyszer, amely befolyásolhatja a Zalviso szervezetben történő lebontását, például a ketokonazol, amely gombás fertőzések kezelésére szolgál.
- Bármilyen gyógyszer, amely álmoságot okozhat (szedatív hatása van), például altatók, szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek, nyugtatók vagy egyéb opioid gyógyszerek, mivel ezek fokozhatják a súlyos légzési problémák kockázatát.
- Súlyos depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek (monoamin-oxidáz- [MAO] gátlók), még abban az esetben is, ha az elmúlt 2 hétben szedte ezeket. A MAO-gátlók alkalmazását legalább 2 héttel a Zalviso alkalmazásának megkezdése előtt abba kell hagyni.
- Olyan egyéb gyógyszerek, amelyek szintén a nyelv alatt alkalmazandók (a nyelv alá kell helyezni őket és ott oldódnak fel), illetve amelyek a szájüregben hígulnak vagy fejtik ki hatásukat (pl. a nisztatin nevű, folyadék vagy pasztilla formájú gyógyszer, amit a szájban kell tartani gombás fertőzések kezelésére), mivel nem vizsgálták a Zalviso-ra kifejtett hatásukat.

A Zalviso egyidejű alkalmazása alkohollal

A Zalviso alkalmazása alatt ne igyon alkoholt. Fokozhatja a súlyos légzésproblémák kialakulásának kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Zalviso nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A szufentanil bekerül az anyatejbe, és mellékhatásokat idézhet elő a szoptatott gyermeknél. A Zalviso alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zalviso befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel álmoságot, szédülést, illetve látászavarokat okozhat. Nem vezethet gépjárművet, és nem kezelhet gépeket, amennyiben e tünetek bármelyikét tapasztalja a Zalviso-val végzett kezelés alatt vagy azt követően. Csak akkor vezethet, illetve kezelhet gépeket, ha a Zalviso utolsó adagjának bevétele óta már elegendő idő eltelt.

A Zalviso Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz

A Zalviso narancssárga FCF alumínium lakk (E110) színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Zalviso-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A nyelvatti tablettát a Zalviso adagolókészülék segítségével kell bevenni, amely olyan rendszer, mely aktiválásakor egyetlen adagot juttat be. Egy adag beadása után 20 percen keresztül nem fog tudni további adagot beadni, és egy órán belül 3 adagnál többet nem fog tudni bevenni.

A készülék 3 napig (72 óráig) működik, ami egyben a kezelés maximális javasolt időtartama.

A Zalviso-t a Zalviso adagolókészülék segítségével a nyelv alá kell helyezni. Ön szabályozhatja a kezelését, és csak akkor szabad aktiválni a készüléket, ha fájdalomcsillapításra van szüksége.

A tablettát a nyelv alatt feloldódik, és nem szabad összetörni, szétrágni vagy lenyelni. Az egyes adagok bevétele után 10 percen át nem szabad enni és inni, és minél kevesebbet beszélni.

A Zalviso kizárólag kórházi környezetben szedhető. Kizárólag olyan orvosok írhatják fel, akik gyakorlottak a Zalviso-hoz hasonló erős fájdalomcsillapítók alkalmazásában, és tisztában vannak vele, hogy milyen hatásokat gyakorolhat Önre, különösen a légzésére (lásd fentebb: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Ne használja a készüléket, ha bármely részén sérülés látható.

A kezelés befejeződése után az egészségügyi személyzet átveszi Öntől a Zalviso adagolókészüléket, és a fel nem használt tablettákat megfelelő módon megsemmisítik. A készüléket úgy tervezték, hogy Ön ne tudja felnyitni.

Ha az előírtnál több Zalviso-t vett be

Az adag bevétele után az adagolókészülék 20 percig nem ad ki újabb adagot, megakadályozva ezzel, hogy Ön az előírtnál több Zalviso-t vegyen be. Ugyanakkor a túladagolás tünetei közé tartoznak a súlyos légzésproblémák, mint például a lassú és felületes légzés, az eszméletvesztés, a rendkívül alacsony vérnyomás, az ájulás és az izommerevség. Amennyiben ezek kialakulását észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos légzési problémák, például lassú és felületes légzés, amely akár légzésleálláshoz vagy légzésképtelenséghez is vezethet.

Amennyiben a fentiekben említett mellékhatások bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a Zalviso szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek!

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek): hányinger, hányás, láz.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

zavart tudatállapot, szédülés, fejfájás, álmoság, gyorsult szívverés, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, székrekedés, emésztési zavar, bőrvizketés, akaratlan izomgörcsök, izomrángás, vizelési nehézség.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek): allergiás reakciók, az érdeklődés vagy érzelem hiánya, idegesség, kóros bőrérzés, az izommozgások koordinálásának nehézsége, izomösszehúzódások, élénkebb reflexek, látászavarok, lassult szívműködés, szájszárazság, fokozott verejtékezés, bőrkütiés, száraz bőr, hidegrázás, gyengeség.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), görcsrohamok, kóma, szűk pupilla, bőrpír, megvonási szindróma.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zalviso-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zalviso

- A készítmény hatóanyaga a szufentanil. 15 mikrogramm szufentanilt tartalmaz (citrát formájában) nyelvvalatti tablettánként.
- Egyéb összetevők a mannit (E421), kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes), hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, sztearinsav, magnézium-sztearát, sunset yellow FCF alumínium lakk (E110) (lásd 2. pont „Tudnivalók a Zalviso szedése előtt”).

Milyen a Zalviso külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Zalviso nyelvvalatti tablettá narancessárga színű, lapos felületű, lekerekített szélű tablettá. A nyelvvalatti tablettá 3 mm átmérőjű.

A nyelvvalatti tablettá patronban kerül forgalomba; 40 db nyelvvalatti tablettát tartalmaz patrononként. 1 db patron tasakba csomagolva, amely oxigén abszorbenst tartalmaz.

A Zalviso nyelvvalatti tablettá 1, 10 és 20 db patronot tartalmazó kiszerelésekben, valamint 40 (2 db 20-as csomag), 60 (3 db 20-as csomag) és 100 (5 db 20-as csomag) patronot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható, ami sorrendben 40, 400, 800, 1600, 2400 és 4000 db nyelvvalatti tablettának felel meg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Németország
Tel.: +49-241-569-0

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.