

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 15 microgram sufentanil (als citraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,074 mg zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik hebben een diameter van 3 mm, zijn oranjeleurig en hebben vlakke oppervlakken met afgeronde randen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zalviso is geïndiceerd voor de behandeling van acute, matig ernstige tot ernstige post-operatieve pijn bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zalviso dient uitsluitend in een ziekenhuisomgeving te worden toegediend. Zalviso mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaren zijn met opioïdtherapie, in het bijzonder met bijwerkingen van opioïden, zoals ademdepressie (zie rubriek 4.4).

Dosering

De Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik moeten in geval van pijn door de patiënt zelf met het Zalviso-toedieningssysteem worden toegediend. Het Zalviso-toedieningssysteem is bestemd voor afgifte van één tablet voor sublinguaal gebruik met 15 microgram sufentanil op een patiëntgecontroleerde 'zo-nodig'-basis, met minimaal 20 minuten (blokkeringsinterval) tussen twee doseringen over een periode tot 72 uur, wat de maximale aanbevolen behandelingsduur is. Zie rubriek "Wijze van toediening".

Ouderen

Er zijn geen speciale populatiestudies verricht met gebruik van sufentanil tabletten voor sublinguaal gebruik bij oudere patiënten. Ongeveer 30% van de in klinische onderzoeken geïnccludeerde patiënten was 65 tot 75 jaar oud. De veiligheid en werkzaamheid bij oudere patiënten kwam overeen met die bij jongere volwassenen (zie rubriek 5.2).

Lever- of nierinsufficiëntie

Er zijn geen speciale populatiestudies verricht met gebruik van sufentanil tabletten voor sublinguaal gebruik bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van sufentanil bij dergelijke patiënten. Zalviso moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met matig ernstige tot ernstige leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zalviso bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor sublinguaal gebruik.

De tabletten moeten door de patiënt zelf worden toegediend met het Zalviso-toedieningssysteem dat alleen in geval van pijn door de patiënt moet worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

De toegediende tabletten voor sublinguaal gebruik moeten oplossen onder de tong en mogen niet worden verpulverd, stuk gekauwd of doorgeslikt. Patiënten dienen na elke dosis Zalviso gedurende 10 minuten niet te eten of te drinken en zo min mogelijk te praten.

De maximale hoeveelheid sufentanil die per uur met het Zalviso-toedieningssysteem sublinguaal kan worden toegediend, is 45 microgram (3 doses).

Bij herhaald maximaal gebruik door de patiënt is één patroon na 13 uur en 20 minuten leeg. Er kunnen zo nodig extra Zalviso-patronen worden gebruikt.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het gebruiksklaar maken en het gebruik van het Zalviso-toedieningssysteem voordat met de toediening van het middel wordt begonnen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige ademdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ademdepressie

Sufentanil kan ademdepressie veroorzaken, waarvan de mate/ernst gerelateerd is aan de dosering. De effecten van sufentanil op de ademhaling moeten worden vastgesteld door middel van klinische controle, bijv. van de ademhalingsfrequentie, het sedatieniveau en de zuurstofsaturatie. Patiënten met respiratoire insufficiëntie of een verminderde ademhalingsreserve lopen een hoger risico. Door sufentanil veroorzaakte ademdepressie kan worden opgeheven met behulp van opioïdreceptorantagonisten. Herhaalde toediening van een antagonist kan noodzakelijk zijn omdat de duur van de ademdepressie langer kan zijn dan de werkingsduur van de antagonist (zie rubriek 4.9).

Intracraniele druk

Sufentanil moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de cerebrale effecten van CO₂-retentie, zoals patiënten met aanwijzingen voor verhoogde intracraniele druk of een verlaagd bewustzijn. Sufentanil kan het klinisch verloop bij patiënten met hoofdletsel maskeren. Sufentanil moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor.

Cardiovasculaire effecten

Sufentanil kan bradycardie veroorzaken. Daarom moet sufentanil met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten bij wie eerder sprake was of nu sprake is van bradyaritmie. Sufentanil kan hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Er moeten passende maatregelen worden genomen om de arteriële bloeddruk op een stabiel niveau te houden.

Lever- of nierinsufficiëntie

Sufentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine en ontlasting. De werkingsduur kan verlengd zijn bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Zalviso bij dergelijke patiënten. Patiënten met matig ernstige tot ernstige leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen van overdosering met sufentanil (zie rubriek 4.9).

Risico op misbruik en tolerantie

Sufentanil kan mogelijk aanleiding geven tot misbruik. Dat moet in aanmerking worden genomen wanneer sufentanil wordt voorgeschreven of toegediend in gevallen waarin er mogelijk sprake is van een verhoogd risico op verkeerd gebruik, misbruik of recreatief gebruik.

Patiënten die chronisch worden behandeld met opioïden of opioïdverslaafden kunnen een hogere analgetische dosering nodig hebben dan het Zalviso-toedieningssysteem kan afgeven.

Gastro-intestinale effecten

Sufentanil kan als μ -opioïdreceptoragonist een verminderde gastro-intestinale motiliteit tot gevolg hebben. Sufentanil moet derhalve met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op ileus.

Sufentanil kan als μ -opioïdreceptoragonist spasme van de sfincter Oddi tot gevolg hebben. Sufentanil moet derhalve met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een galwegaandoening, inclusief bij acute pancreatitis.

Overige

De professionele zorgverlener moet er voor zorgen dat de patiënten voorafgaand aan het gebruik van Zalviso goed zijn geïnstrueerd over het gebruik van het Zalviso-toedieningssysteem, zodat ze zichzelf naar behoefte tabletten voor de behandeling van hun post-operatieve pijn toe kunnen dienen. Alleen patiënten die in staat zijn de instructies voor het gebruik van het toedieningssysteem te begrijpen en op te volgen, mogen Zalviso gebruiken. De professionele zorgverlener moet een inschatting maken van het vermogen (bijv. visueel of cognitief) van de patiënt om het systeem op een juiste manier te gebruiken.

Hulpstoffen

Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik bevatten de azokleurstof zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie met het cytochroom P450-3A4 enzym

Sufentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het humane cytochroom P450-3A4 enzym. Bij gebruik van ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, kan een aanzienlijke verhoging van de systemische blootstelling aan sublinguaal sufentanil optreden (verhoging maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met 19%, verhoging van de totale blootstelling aan het werkzame bestanddeel (AUC) met 77%) en kan de tijd om de maximale concentratie te bereiken, worden verlengd met 41%. Overeenkomstige effecten bij andere krachtige CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, ritonavir) kunnen niet worden uitgesloten. Een verandering in werkzaamheid/verdraagbaarheid die gepaard gaat met een verhoogde blootstelling wordt in de praktijk gecompenseerd door een verandering in de doseringsfrequentie (zie rubriek 4.2).

Centraal dempende (CZS-dempende) stoffen

Gelijktijdig gebruik van CZS-dempende stoffen, zoals barbituraten, benzodiazepinen, neuroleptica of andere opioïden, halogeengassen of andere niet selectieve CZS-dempende stoffen (bijv. alcohol) kunnen een ademdepressie versterken.

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

In het algemeen wordt aangeraden om 2 weken voorafgaand aan de behandeling met Zalviso te stoppen met de behandeling met MAO-remmers, omdat er meldingen zijn dat de werking van opioïde analgetica in hoge mate en op onvoorspelbare wijze door MAO-remmers wordt versterkt.

Andere interactie

Interactie met andere producten die sublinguaal worden toegediend of producten die bedoeld zijn om in de mond op te lossen of in werking te treden, is niet onderzocht en gelijktijdige toediening moet worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van sufentanil bij zwangere vrouwen om de mogelijke schadelijke effecten te beoordelen. Er zijn tot op heden geen indicaties dat het gebruik van sufentanil tijdens de zwangerschap het risico op congenitale afwijkingen verhoogt.

Sufentanil passeert de placenta.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zalviso wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Sufentanil wordt bij intraveneuze toediening in de moedermelk uitgescheiden; derhalve wordt voorzichtigheid aangeraden bij toediening van Zalviso aan vrouwen die borstvoeding geven. Vanwege het risico op opioïde effecten of toxiciteit bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt borstvoeding niet aangeraden bij toediening van sufentanil (zie rubriek 4.9).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van sufentanil op de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sufentanil heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden aangeraden dat ze geen voertuig besturen of niet met apparatuur werken als ze bij of na het gebruik van Zalviso last hebben van slaperigheid, duizeligheid of visuele stoornis. Patiënten moet worden afgeraden een voertuig te besturen of met apparatuur te werken voordat voldoende tijd is verstreken na de laatste toediening van Zalviso.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerking van sufentanil is ademdepressie, wat mogelijk kan leiden tot apneu en ademhalingsstilstand (zie rubriek 4.4).

Op basis van de gecombineerde veiligheidsgegevens van klinische onderzoeken zijn misselijkheid en braken de meest frequent gemelde bijwerkingen (frequentie van $\geq 1/10$).

Lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn vastgesteld op basis van klinische onderzoeken of op basis van postmarketingervaring met andere geneesmiddelen die sufentanil bevatten, zijn in de tabel hieronder samengevat. De frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid*	Anafylactische shock
Psychische stoornissen		Verwarde toestand	Apathie* Zenuwachtigheid*	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Sedatie	Slaperigheid Paresthesie Ataxie* Dystonie* Hyperreflexie*	Convulsies Coma
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen	Miose
Hartaandoeningen		Verhoogde hartfrequentie	Verlaagde hartfrequentie*	
Bloedvataandoeningen		Verhoogde bloeddruk Verlaagde bloeddruk		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Ademdepressie	Benauwdheid	Ademhalingsstilstand
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken	Obstipatie Dyspepsie	Droge mond	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	Hyperhidrose Huiduitslag Droge huid*	Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Onwillekeurige spierspasmen Spiertrekkingen*		
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts		Koude rillingen Asthenie	Geneesmiddelenontwenningssyndroom

* zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Na langdurig gebruik van andere stoffen met μ -opioïdreceptoractiviteit zijn na abrupte onderbreking van de behandeling onthoudingsverschijnselen waargenomen.

Sommige bijwerkingen zijn niet waargenomen in de klinische onderzoeken met Zalviso. De frequenties van deze bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van gegevens van intraveneuze toediening van sufentanil: vaak - spiertrekkingen; soms - overgevoeligheid, apathie, zenuwachtigheid, ataxie, dystonie, hyperreflexie, verlaagde hartslag en droge huid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Overdosering van sufentanil manifesteert zich door een versterking van de farmacologische effecten van het middel. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid wordt het klinisch beeld bepaald door de mate van ademdepressie. Die kan variëren van hypoventilatie tot ademhalingsstilstand. Andere symptomen die op kunnen treden zijn bewustzijnsverlies, coma, cardiovasculaire shock en spierstijfheid.

Behandeling

De behandeling van overdosering dient gericht te zijn op behandeling van de symptomen van μ -opioïdreceptoragonisme, inclusief zuurstoftoediening. Primair moet er worden gelet op verstopping van de luchtwegen en de noodzaak van ondersteunende of gecontroleerde beademing. Bij ademdepressie moet een opioïdreceptorantagonist (bijv. naloxon) worden toegediend. Dit sluit meer directe tegenmaatregelen niet uit. Er moet rekening mee worden gehouden dat de opioïdreceptorantagonist een kortere werkingsduur heeft dan sufentanil. In dat geval kan de opioïdreceptorantagonist herhaaldelijk of door middel van infusie worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïde anaesthetica, ATC-code: N01AH03

Werkingsmechanisme

Sufentanil is een synthetisch, krachtig opioïd met een zeer selectieve binding aan de μ -opioïdreceptor. Sufentanil werkt als een volledige agonist bij de μ -opioïdreceptor. Sufentanil brengt geen afgifte van histamine teweeg. Alle effecten van sufentanil kunnen onmiddellijk en volledig worden geblokkeerd door toediening van een specifieke antagonist zoals naloxon.

Primaire farmacodynamische effecten

Analgesie

Er wordt verondersteld dat de analgesie die door sufentanil teweeg wordt gebracht, loopt via de activering van met name de μ -opioïdreceptoren in het CZS, met als gevolg een wijziging in de processen die van invloed zijn op zowel de beleving van pijn als de reactie op pijn. Bij de mens heeft het een 7 tot 10 keer sterkere werking dan fentanyl en een 500 tot 1000 keer sterkere werking dan morfine (bij orale toediening). Omdat sufentanil sterk lipofiel is, kan het sublinguaal worden toegediend en brengt het snel een analgetisch effect teweeg.

Secundaire farmacodynamische effecten

Ademdepressie

Sufentanil kan ademdepressie veroorzaken (zie rubriek 4.4) en geeft ook een onderdrukking van de hoestreflex.

Andere effecten op het CZS

Het is bekend dat een hoge dosis intraveneus toegediend sufentanil spierstijfheid veroorzaakt, waarschijnlijk ten gevolge van een effect op de substantia nigra en het corpus striatum. Een slaapverwekkende werking kan worden aangetoond door veranderingen in het EEG.

Gastro-intestinale effecten

Een analgetische plasmaconcentratie van sufentanil kan misselijkheid en braken veroorzaken door prikkeling van de chemoreceptortriggerzone.

Gastro-intestinale effecten van sufentanil zijn verminderde peristaltiek, verminderde secretie en een verhoogde spiertonus (tot spasmen) van de sfincters van het maag-darmkanaal (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire effecten

Een lage dosis intraveneus toegediend sufentanil, waarbij waarschijnlijk vagale (cholinergische) activiteit optreedt, veroorzaakt milde bradycardie en een licht verminderde systemische vaatweerstand zonder dat daarbij een aanmerkelijke daling van de bloeddruk optreedt (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire stabiliteit is ook het gevolg van minimale effecten op de voorbelasting van het hart, het hartminuutvolume en het zuurstofgebruik van het myocard. Er zijn geen directe effecten van sufentanil op de myocardfunctie waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Analgesie

De werkzaamheid van Zalviso voor patiëntgecontroleerde analgesie is aangetoond in 3 fase-III klinische onderzoeken bij acute postoperatieve nociceptieve en viscerale pijn (postoperatieve pijn na grote abdominale of orthopedische operaties): 2 onderzoeken waren dubbelblind, placebo-gecontroleerd (Zalviso N = 430 patiënten; placebo N = 161 patiënten) en 1 onderzoek was open label, actieve comparator gecontroleerd (Zalviso N = 177 patiënten; morfine N = 180 patiënten).

Patiënten werden behandeld volgens het doseringsschema voor Zalviso: zo nodig 15 microgram sufentanil sublinguaal met een minimale blokkeringstijd van 20 minuten over een periode van 72 uur.

Superioriteit ten opzichte van placebo is in de placebogecontroleerde fase-III-onderzoeken aangetoond voor de primaire uitkomstmaat: de tijdgewogen som van de verschillen vanaf de nulmeting over 48 uur (SPID48; $p \leq 0,001$) en de secundaire uitkomstmaten: de tijdgewogen SPID ($p \leq 0,004$), de totale pijnverlichting (TOTPAR; $p \leq 0,004$) en de algehele beoordeling door de patiënt (patients global assessment) ($p \leq 0,007$) over 24, 48 en 72 uur. Na 48 uur is er in deze onderzoeken na gebruik van Zalviso een relevante pijnreductie (i.e. 30% responder rate) van 60% in de viscerale pijn groep en 54,9% in de nociceptieve pijn groep.

Er was een significant verschil tussen het percentage patiënten (78,5%) dat de methode van pijnbestrijding met Zalviso als “goed” of “uitstekend” beoordeelde en het percentage patiënten (65,5%) dat de methode van intraveneuze patiëntgecontroleerde analgesie met morfine als “goed” of “uitstekend” beoordeelde (primaire uitkomstmaat bij 48 uur; $p = 0,007$). De patiënten deden in alle 3 fase-III-onderzoeken opgave van een klinisch relevante vermindering van de pijn binnen het eerste uur van behandeling met Zalviso (pijnintensiteitsverschil ten opzichte van de nulmeting en totale

pijnvermindering > 1 NRS). Ook de professionele zorgverleners beschouwden Zalviso als gemakkelijker te gebruiken ($p = 0,017$).

Zoals aangetoond in het actieve comparator gecontroleerde onderzoek, was over de eerste 48 uur de gemiddelde tijd tussen doses van Zalviso ongeveer twee keer zo lang als bij intraveneuze patiëntgecontroleerde analgesie met morfine (ongeveer 80 minuten tegenover ongeveer 45 minuten). Patiënten die in de drie gecontroleerde onderzoeken tussen de 48 en 72 uur met Zalviso werden behandeld, varieerden sterk in het gebruik van de beschikbare 216 doses, met een gemiddelde van 49 doses per patiënt (spreidingsbreedte van 8-153 doses) waarbij de meerderheid van de patiënten (69,7%) tussen de 24 tot 72 doses gebruikte.

Ademdepressie

Analgetische doseringen van Zalviso hadden bij sommige patiënten in de klinische onderzoeken symptomen van ademdepressie tot gevolg. In het actieve comparator gecontroleerde fase-III-onderzoek was de daling van de zuurstofsaturatie in de groep met Zalviso vergelijkbaar met die in de groep met intraveneuze patiëntgecontroleerde analgesie met morfine. Het percentage patiënten met voorvallen van zuurstofdesaturatie in de groep met toediening van Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik met het toedieningssysteem (19,8%) was echter statistisch significant lager dan in de groep met i.v. PCA met morfine (30,0%). Uit klinische onderzoeken is gebleken dat intraveneuze toediening van sufentanil minder ademdepressie geeft dan equi-analgetische doseringen van fentanyl.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van sufentanil na sublinguale toediening kan worden beschreven met een model waarbij wordt uitgegaan van 3 compartimenten met eerste-orde-absorptie. Deze toedieningsweg resulteert in een hogere absolute biologische beschikbaarheid doordat hierbij metabolisering in de darm en metabolisering door het 3A4-enzym in de lever bij eerste passage wordt voorkomen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na één enkele sublinguale toediening van Zalviso was 59% in vergelijking met een één minuut durende intraveneuze infusie van 15 microgram sufentanil. Na orale inname was er een aanmerkelijk lagere biologische beschikbaarheid van 9%. In klinische onderzoeken daalde de biologische beschikbaarheid bij herhaalde toediening naar 37,6%. In een onderzoek naar buccale toediening is aangetoond dat de biologische beschikbaarheid toenam tot 78% als de tabletten voor de ondervoortanden werden geplaatst. De maximale concentratie van sufentanil wordt ongeveer 50 minuten na een enkelvoudige dosis bereikt; dit wordt verkort tot ongeveer 20 minuten na herhaalde dosering. Bij toediening van Zalviso om de 20 minuten werd de steady state plasmaconcentratie bereikt na 13 doses.

Distributie

Het centrale verdelingsvolume na intraveneuze toediening van sufentanil is ongeveer 14 liter en het verdelingsvolume bij steady state is ongeveer 350 liter.

Biotransformatie

Biotransformatie vindt voornamelijk in de lever en dunne darm plaats. Sufentanil wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door het 3A4-enzym van de P450 enzymfamilie (zie rubriek 4.5). Sufentanil wordt snel gemetaboliseerd tot een aantal inactieve metabolieten, waarbij de belangrijkste eliminatieroutes oxidatieve N- en O-dealkylering zijn.

Eliminatie

De totale plasmaklaring na één enkele intraveneuze toediening is ongeveer 917 l/min. Ongeveer 80% van de intraveneus toegediende dosis sufentanil wordt binnen 24 uur uitgescheiden. Slechts 2% van de dosis wordt in onveranderde vorm uitgescheiden. Ras, geslacht, nierfunctieparameters, leverfunctieparameters of gelijktijdig toegediende substraten van CYP3A4 zijn niet van invloed op de klaring.

Een klinisch relevante plasmaconcentratie wordt grotendeels bepaald door de tijd tussen de daling van de sufentanilplasmaconcentratie van C_{\max} tot 50% van C_{\max} na stopzetting van de doseringen (context-afhankelijke halfwaardetijd of $CST_{1/2}$) in plaats van door de eliminatiehalfwaardetijd. Na een enkelvoudige dosis was de mediane $CST_{1/2}$ 2,2 uur en die liep op tot een mediane waarde van 2,5 uur na meervoudige dosering: sublinguale toediening verlengt de werkingsduur van intraveneus toegediend sufentanil dus aanzienlijk ($CST_{1/2}$ van 0,14 uur). Er zijn na zowel één enkele toediening als herhaalde toediening overeenkomstige waarden van $CST_{1/2}$ waargenomen, wat erop wijst dat er na meervoudige dosering van de tablet voor sublinguaal gebruik sprake is van een voorspelbare en consistente werkingsduur.

Na één enkele toediening van een sufentanil tablet voor sublinguaal gebruik van 15 microgram, werd een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 6 tot 10 uur waargenomen. Na meervoudige toediening werd een langere gemiddelde terminale halfwaardetijd met maximaal 18 uur waargenomen, vanwege de hogere plasmaconcentraties van sufentanil als gevolg van herhaalde dosering en omdat de concentratie gedurende een langere tijd kan worden bepaald.

Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

In populatiefarmacokinetisch onderzoek van de plasmaconcentraties van sufentanil na gebruik van Zalviso bij patiënten en gezonde vrijwilligers ($N = 700$), met 75 patiënten met matig ernstige en 7 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, bleek de nierfunctie geen significante covariabele voor de klaring te zijn. Vanwege het beperkte aantal patiënten met ernstige nierinsufficiëntie in het onderzoek moet Zalviso echter met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Op basis van populatiefarmacokinetisch onderzoek voor Zalviso bij patiënten en gezonde vrijwilligers ($N = 700$), met 13 patiënten met matig ernstige en 6 patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, bleek de leverfunctie geen significante covariabele voor de klaring te zijn. Het kan echter zijn dat een effect op de klaring met leverdisfunctie als covariabele niet kon worden vastgesteld door het beperkte aantal patiënten met matig ernstige tot ernstige leverinsufficiëntie. Zalviso moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over het gebruik van Zalviso bij pediatrische patiënten. Er is een beperkte hoeveelheid farmacokinetische gegevens beschikbaar over intraveneuze toediening van sufentanil bij kinderen.

Ouderen

Er zijn geen speciale populatiestudies verricht met Zalviso bij oudere patiënten. Farmacokinetische gegevens over intraveneuze toediening van sufentanil bij ouderen wijzen niet op leeftijd-gerelateerde verschillen. Van de in de placebogecontroleerde fase-III-onderzoeken opgenomen patiënten was ongeveer 20% op hoge leeftijd (≥ 75 jaar oud) en ongeveer 30% 65 tot 75 jaar oud. Het populatiefarmacokinetisch onderzoek toonde een leeftijdseffect met een daling van de klaring van 27% bij ouderen (ouder dan 65 jaar). Omdat deze aan de leeftijd gerelateerde daling kleiner is dan de gevonden variabiliteit van 30-40% tussen patiënten met betrekking tot de blootstellingsparameters voor sufentanil, wordt dit leeftijdseffect als niet klinisch relevant beschouwd, vooral als in aanmerking wordt genomen dat Zalviso alleen op een 'zo-nodig'-basis wordt gebruikt.

Populatiefarmacokinetiek

Wanneer patiënten zichzelf met Zalviso titreerden tot een analgetisch effect, lagen de plasmaconcentraties van sufentanil bij gebruik gedurende twee dagen gemiddeld tussen de 60-100 pg/ml, zonder effect op basis van leeftijd, body-mass index (BMI) of milde tot matig ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Patiënten met een BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$

Uit populatiefarmacokinetisch onderzoek met de BMI als covariabele is gebleken dat patiënten met een BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ vaker een dosis toedienen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Het is aangetoond dat sufentanil bij doseringen boven die waarbij pijnstilling optreedt opioïdachtige effecten veroorzaakt bij diverse laboratoriumdieren (honden, ratten, cavia's, hamsters) en bij de Syrische goudhamster in twee onderzoeken met herhaalde dosering waarin sufentanil tabletten voor sublinguaal gebruik buccaal werden toegediend.

Reproductietoxiciteit

Sufentanil was niet teratogeen bij de rat en het konijn. Sufentanil veroorzaakte embryonale letaliteit bij ratten en konijnen die tijdens de zwangerschap gedurende 10-30 dagen via intraveneuze infusie 2,5 keer de maximale dosis voor mensen kregen toegediend. De embryonale letaliteit werd gezien als een secundair gevolg van de toxiciteit voor de zwangere moeder.

Er werden geen negatieve effecten waargenomen in een ander onderzoek bij ratten die behandeld werden met 20 keer de maximale dosis voor mensen in de periode van de organogenese. De preklinische effecten werden alleen waargenomen bij doseringen die in belangrijke mate hoger waren dan de maximale dosis voor mensen; die effecten zijn daarom van weinig belang voor het klinisch gebruik.

Mutageniteit

In de Ames-test is geen mutagene werking van sufentanil vastgesteld. In de micronucleustest bij vrouwelijke ratten traden er bij enkelvoudige intraveneuze doseringen van sufentanil tot $80 \mu\text{g/kg}$ (ongeveer 2,5 keer de hoogste intraveneuze dosering bij de mens) geen structurele chromosoomafwijkingen op.

Carcinogeniteit

Er is met sufentanil geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd.

Plaatselijke verdraagbaarheid

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot plaatselijke verdraagbaarheid, waarbij sufentanil tabletten voor sublinguaal gebruik in de wangzak van de hamster zijn geplaatst. Uit deze onderzoeken is geconcludeerd dat Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik geen of minimale plaatselijke irritatie kunnen veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Calciumwaterstoffosfaat (anhydraat)

Hydroxypropylmethylcellulose

Natriumcroscarmellose

Stearinezuur

Magnesiumstearaat

Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zalviso wordt geleverd in een patroon van polycarbonaat, waarbij elke patroon 40 tabletten voor sublinguaal gebruik bevat en is verpakt in een polyesterfilm/LDPE-/aluminiumfolie/LDPE-sachet met een zuurstofabsorbeerder. Zalviso is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 20 patronen en in multiverpakkingen met 40 (2 verpakkingen van 20), 60 (3 verpakkingen van 20) en 100 (5 verpakkingen van 20) patronen, wat overeenkomt met respectievelijk 40, 400, 800, 1600, 2400 en 4000 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het patroon dient alleen te worden gebruikt met het Zalviso-toedieningssysteem, dat bestaat uit een apparaat en een dispenser om ervoor te zorgen dat het systeem op de juiste wijze wordt gebruikt. Het patroon moet nadat het uit het sachet is gehaald onmiddellijk in het Zalviso-toedieningssysteem worden geplaatst.

Het systeem moet worden gebruikt volgens de aanbevelingen in de informatie van de fabrikant. De instructies voor het gebruiksklaar maken van het Zalviso-toedieningssysteem door een professionele zorgverlener moeten zorgvuldig worden opgevolgd. Gebruik het Zalviso-toedieningssysteem niet als u ziet dat er een onderdeel is beschadigd.

Het volledig opgeladen Zalviso-toedieningssysteem functioneert zonder het opnieuw te laden maximaal 72 uur.

Na stopzetting van de behandeling moet de professionele zorgverlener het patroon uit het systeem verwijderen. Ongebruikte patronen en/of patronen die niet helemaal leeg zijn, moeten door de professionele zorgverlener worden afgevoerd in overeenstemming met lokale wetten en voorschriften voor opioïden/narcotica. Het andere afvalmateriaal moet worden verwijderd in overeenstemming met het beleid van de instelling en lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aken
Duitsland
Tel.: +49-241-569-0

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTVERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aken
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Zalviso in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma, met de nationale bevoegde instantie overeenkomen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal ervoor zorgdragen dat na bespreking en overeenstemming met de nationale bevoegde instantie in elke lidstaat waar Zalviso op de markt wordt gebracht alle zorgprofessionals die Zalviso naar verwachting zullen voorschrijven via een brief geïnformeerd worden over toegang tot / en voorzien van de volgende items:

- Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en Bijsluiter
- Voorlichtingsmateriaal voor zorgprofessionals

Het voorlichtingsmateriaal bevat de volgende kernboodschappen:

-Informatie over de indicatie en de correcte selectie van patiënten;

-Zalviso dient gebruikt te worden volgens de richtlijnen in de SmPC om correct gebruik te verzekeren en de risico's te minimaliseren.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN BUITENDOOS voor 1, 10 en 20 patronen****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik
Sufentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 15 microgram sufentanil (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 patroon met 40 tabletten voor sublinguaal gebruik
10 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik
20 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Uitsluitend voor gebruik met het Zalviso-toedieningssysteem.
Plaats het patroon onmiddellijk nadat die uit het sachet is gehaald in het Zalviso-toedieningssysteem.
De tablet niet verpulveren, stuk kauwen of doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aken
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1042/001 1 patroon met 40 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/15/1042/002 10 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/15/1042/003 20 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD KARTONNEN BINNENDOOS VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW VAK)
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik
Sufentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 15 microgram sufentanil (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

800 tabletten voor sublinguaal gebruik (20 patronen met 40 tabletten voor sublinguaal gebruik).
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Uitsluitend voor gebruik met het Zalviso-toedieningssysteem.
Plaats het patroon onmiddellijk nadat die uit het sachet is gehaald in het Zalviso-toedieningssysteem.
De tablet niet verpulveren, stuk kauwen of doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aken
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENETIKET (MET BLUE BOX) ALLEEN MULTIVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik
Sufentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 15 microgram sufentanil (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 1600 tabletten voor sublinguaal gebruik [40 (2 verpakkingen met 20) patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik]

Multiverpakking: 2400 tabletten voor sublinguaal gebruik [60 (3 verpakkingen met 20) patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik]

Multiverpakking: 4000 tabletten voor sublinguaal gebruik [100 (5 verpakkingen met 20) patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Sublinguaal gebruik.

Uitsluitend voor gebruik met het Zalviso-toedieningssysteem.

Plaats het patroon onmiddellijk nadat die uit het sachet is gehaald in het Zalviso-toedieningssysteem.

De tablet niet verpulveren, stuk kauwen of doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aken
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1042/004 2 x 20 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/15/1042/005 3 x 20 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/15/1042/006 5 x 20 patronen met elk 40 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik
Sufentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 15 microgram sufentanil (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 patroon met 40 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Sublinguaal gebruik.

Uitsluitend voor gebruik met het Zalviso toedieningssysteem.

Plaats het patroon onmiddellijk nadat die uit het sachet is gehaald in het Zalviso-toedieningssysteem.

De tablet niet verpulveren, stuk kauwen of doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP zie pagina 1

EXP zie achterzijde

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aken
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot
Lot zie pagina 1
Lot zie achterzijde

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PATROON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik
Sufentanil
Sublinguaal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 tabletten voor sublinguaal gebruik

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Zalviso 15 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik Sufentanil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zalviso en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zalviso en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Zalviso is sufentanil, die behoort tot een groep van sterke pijnstillende middelen die opioïden worden genoemd.

Zalviso wordt gebruikt voor de behandeling van acute, matig ernstige tot ernstige pijn na een operatie bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt ernstige ademhalingsproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Breng voordat u met dit middel wordt behandeld uw arts of verpleegkundige ervan op de hoogte als u:

- last hebt van een aandoening die invloed heeft op uw ademhaling (zoals astma, een piepende ademhaling of kortademigheid). Omdat Zalviso invloed kan hebben op uw ademhaling zal uw arts of verpleegkundige uw ademhaling tijdens de behandeling controleren.
- een hoofdletsel of een hersentumor hebt;
- hartproblemen of problemen met de bloedsomloop hebt, met name een trage hartslag, onregelmatige hartslag, laag bloedvolume of lage bloeddruk;
- matig ernstige tot ernstige leverproblemen of ernstige nierproblemen hebt, omdat deze organen een invloed hebben op de afbraak en uitscheiding van het geneesmiddel door uw lichaam;
- een voorgeschiedenis hebt van medicijn- of alcoholmisbruik;
- regelmatig een voorgeschreven opioïd geneesmiddel gebruikt (bijv. codeïne, fentanyl, hydromorfon, oxycodon)
- een abnormaal trage stoelgang hebt;
- een aandoening van de galblaas of alvleesklier hebt.

Inname van tabletten voor sublinguaal gebruik met het systeem

Uw arts of verpleegkundige zal u voordat u Zalviso gaat gebruiken laten zien hoe u het Zalviso-toedieningssysteem moet gebruiken. U zult dan naar behoefte een tablet kunnen innemen om uw pijn te verlichten. Volg de instructies zorgvuldig op. Praat met uw arts of verpleegkundige als u de instructies niet helemaal heeft begrepen of twijfelt over het juiste gebruik van het toedieningssysteem.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zalviso dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. Vertel het in het bijzonder uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op de afbraak van Zalviso in uw lichaam, bijv. ketoconazol, een middel voor de behandeling van schimmelinfecties.
- Geneesmiddelen waar u slaperig van wordt (die een bewustzijnsverlagend effect hebben), zoals slaappillen, middelen tegen angst, kalmerende middelen of andere opioïde middelen, omdat die het risico op ernstige ademhalingsproblemen kunnen verhogen.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige depressie (monoamineoxidaseremmers/MAO-remmers), ook als u die in de afgelopen 2 weken hebt ingenomen. Er moet minstens 2 weken voorafgaand aan het gebruik van Zalviso met het gebruik van MAO-remmers worden gestopt.
- Andere geneesmiddelen die ook sublinguaal worden ingenomen (geneesmiddelen die onder de tong worden geplaatst waar ze oplossen) of geneesmiddelen die in de mond oplossen of waarvan de werking in de mond intreedt (bijvoorbeeld nystatine, vloeistof of pastilles die u in uw mond houdt voor de behandeling van schimmelinfecties), omdat de invloed daarvan op Zalviso niet is onderzocht.

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink geen alcohol terwijl u Zalviso gebruikt.

Dit verhoogt het risico op het krijgen van ernstige ademhalingsproblemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zalviso dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap of als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen en die geen anticonceptie gebruikt.

Sufentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan zo bij het kind dat borstvoeding krijgt bijwerkingen veroorzaken. Borstvoeding tijdens het gebruik van Zalviso wordt niet aangeraden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zalviso beïnvloedt uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken omdat het slaperigheid, duizeligheid of visuele stoornissen kan veroorzaken. U moet niet autorijden of werken met machines als u last hebt van deze symptomen tijdens of na de behandeling met Zalviso. U moet wachten met autorijden en werken met machines totdat er voldoende tijd is verstreken na uw laatste dosis Zalviso.

Zalviso bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

Zalviso bevat de kleurstof zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De tabletten voor sublinguaal gebruik worden ingenomen met het Zalviso-toedieningssysteem, een systeem dat bij activering één dosis afgeeft. Nadat u uzelf een dosis hebt toegediend, kunt u uzelf gedurende 20 minuten geen nieuwe dosis toedienen met het systeem en u kunt niet meer dan 3 doses in een uur nemen.

Het systeem werkt 3 dagen (72 uur), wat tevens de maximaal aanbevolen duur van uw behandeling is.

Zalviso wordt met het Zalviso-toedieningssysteem onder de tong geplaatst. U heeft uw behandeling in eigen hand en moet het systeem alleen activeren wanneer u behoefte heeft aan verlichting van uw pijn.

De tabletten lossen op onder uw tong en mogen niet worden verpulverd, stuk gekauwd of doorgeslikt. U mag na elke dosis gedurende 10 minuten niet eten of drinken en moet zo weinig mogelijk praten.

Zalviso dient uitsluitend in een ziekenhuisomgeving te worden gebruikt. Het wordt alleen voorgeschreven door artsen die ervaren zijn in de behandeling met sterke pijnstillende middelen zoals Zalviso en bekend zijn met de effecten die het middel bij u teweeg kan brengen, in het bijzonder de effecten op uw ademhaling (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” hierboven).

Gebruik het systeem niet als u ziet dat een onderdeel is beschadigd.

Na uw behandeling zal de medische staf het Zalviso-toedieningssysteem terugnemen en de eventuele resterende tabletten verwijderen. Het systeem is zo ontworpen dat u het niet open kunt maken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Door het toedieningssysteem moet u 20 minuten wachten voordat u een volgende dosis kunt innemen, om te voorkomen dat u meer Zalviso inneemt dan u zou mogen. Echter, symptomen van overdosering houden in: ernstige ademhalingsproblemen zoals langzame en oppervlakkige ademhaling, bewustzijnsverlies, extreem lage bloeddruk, in elkaar zakken en spierstijfheid. Als deze symptomen zich beginnen voor te doen, vertel dat dan onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest ernstige bijwerkingen zijn ernstige ademhalingsproblemen zoals een langzame en oppervlakkige ademhaling, die zelfs kan leiden tot stoppen met ademen of niet meer kunnen ademen.

Als u last krijgt van een van deze bijwerkingen, stop dan met het innemen van Zalviso en vertel dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Bijwerkingen die zeer vaak optreden (bij meer dan 1 op de 10 mensen): misselijkheid, braken, koorts.

Bijwerkingen die vaak optreden (bij maximaal 1 op de 10 mensen):

verwardheid, duizeligheid, hoofdpijn, sufheid, verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, verstopping, spijsverteringsproblemen, jeukende huid, onwillekeurige spierkrampen, spiertrekkingen, moeilijk plassen.

Bijwerkingen die soms optreden (bij maximaal 1 op de 100 mensen): allergische reacties, geringe belangstelling of emotionele vervlakking, zenuwachtigheid, slaperigheid, abnormale huidsensaties, gestoorde spiercoördinatie, spiercontracties, verhoogde reflexen, gezichtsstoornissen, verlaagde hartslag, droge mond, overmatig zweten, huiduitslag, droge huid, koude rillingen, zwakte.

Frequentie is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): ernstige allergische reacties (anafylactische shock), convulsies (stuipen), coma, kleine pupil, roodheid van de huid, onthoudingssyndroom.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de kartonnen doos en het sachet na 'EXP'.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag het medisch personeel wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sufentanil. Elk tablet voor sublinguaal gebruik bevat 15 microgram sufentanil (als citraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), calciumwaterstoffsfaat (anhydraat), hydroxypropylmethylcellulose, natriumcroscarmellose, stearinezuur, magnesiumstearaat, zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”)

Hoe ziet Zalviso eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik zijn oranjeleurig, en hebben platte oppervlakken met afgeronde randen. De tabletten voor sublinguaal gebruik hebben een diameter van 3 mm.

De tabletten voor sublinguaal gebruik worden geleverd in een patroon; elk patroon bevat 40 tabletten voor sublinguaal gebruik. Een patroon is verpakt in een sachet met een zuurstofabsorbeerder. Zalviso tabletten voor sublinguaal gebruik zijn verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 20 patronen en in multiverpakkingen met 40 (2 verpakkingen van 20), 60 (3 verpakkingen van 20) en 100 (5 verpakkingen van 20) patronen, wat overeenkomt met respectievelijk 40, 400, 800, 1600, 2400 en 4000 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aken
Duitsland
Tel.: +49-241-569-0

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Österreich

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

España

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

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.