

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 15 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena podjezična tableta vsebuje 0,074 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Podjezična tableta.

Zalviso podjezične tablete imajo premer 3 mm in so ploske oranžne tablete z zaobljenimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zalviso je indicirano za nadzorovanje zmerne do hude akutne pooperativne bolečine pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zalviso se sme dajati samo v bolnišničnem okolju. Zdravilo Zalviso smejo predpisovati le zdravniki z izkušnjami pri nadzoru opioidnega zdravljenja, zlasti opioidnih neželenih učinkov, kot je respiratorna depresija (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zalviso podjezične tablete si bolniki ob pojavu bolečine dajejo sami s pomočjo pripomočka za aplikacijo zdravila Zalviso. Pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso je zasnovan tako, da aplicira eno podjezično tableto s 15 mikrogrami sufentanila po potrebi in nadzoru bolnika, z najmanj 20 minutami (zaklepni interval) med odmerki, v obdobju do 72 ur, ki predstavlja najdaljše priporočeno obdobje zdravljenja. Glejte poglavje »Način uporabe«.

Starejše osebe

Študij s posebnimi populacijami s podjezičnimi tabletami sufentanila pri starejših bolnikih niso izvedli. V kliničnih preskušanjih je bilo približno 30% vključenih bolnikov starih 65 do 75 let. Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih je bila podobna, kot so jo opazili pri mlajših odraslih (glejte poglavje 5.2).

Jetrna ali ledvična okvara

Študij s posebnimi populacijami s podjezičnimi tabletami sufentanila pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro niso izvedli. Na voljo so le omejeni podatki glede uporabe sufentanila pri teh bolnikih. Zdravilo Zalviso je treba bolnikom z zmerno do hudo jetrno ali hudo ledvično okvaro dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zalviso pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Le za sublingvalno uporabo.

Bolniki si podjezične tablete Zalviso s pomočjo pripomočka za aplikacijo zdravila Zalviso ob bolečini dajejo sami (glejte poglavje 6.6).

Aplicirana podjezična tableta se mora pod jezikom razpustiti; ne sme se je lomiti, žvečiti ali pogoltniti. Bolniki 10 minut po vsakem odmerku zdravila Zalviso ne smejo jesti ali piti in naj čim manj govorijo. Največja količina sublingvalnega sufentanila, ki jo je možno dostaviti s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso v eni uri, je 45 mikrogramov (3 odmerki).

Ob bolnikovi ponavljajoči največji uporabi en vložek zadostuje za 13 ur in 20 minut. Po potrebi se lahko uporabijo dodatni vložki zdravila Zalviso.

Za navodila glede nastavitve in ravnanja s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pomembna respiratorna depresija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Respiratorna depresija

Sufentanil lahko povzroči respiratorno depresijo s stopnjo/resnostjo, odvisno od odmerka. Respiratorni učinek sufentanila je treba oceniti s kliničnim spremljanjem, npr. hitrostjo dihanja, ravniyo sediranosti in zasičenostjo s kisikom. Bolniki z večjim tveganjem so tisti z respiratorno okvaro ali zmanjšano respiratorno rezervo. Respiratorna depresija, ki jo povzroči sufentanil, je reverzibilna z opioidnimi antagonistii. Morda bo treba dajanje antagonistii ponoviti, saj respiratorna depresija lahko traja dlje kot učinek antagonistii (glejte poglavje 4.9).

Intrakranialni tlak

Sufentanil je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so posebno občutljivi na cerebralne učinke retencije CO₂, na primer pri bolnikih z znaki povišanega intrakranialnega tlaka ali zmanjšane zavesti. Sufentanil lahko zakrije klinični potek pri bolnikih s poškodbo glave. Sufentanil je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tumorji možganov.

Kardiovaskularni učinki

Sufentanil lahko povzroči bradikardijo. Zato ga je treba pri bolnikih s preteklimi ali obstoječimi bradiaritmijami uporabljati previdno.

Sufentanil lahko povzroči hipotenzijo, zlasti pri hipovolemičnih bolnikih. Za ohranjanje stabilnega arterijskega tlaka je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic

Sufentanil se primarno presnavlja v jetrih in izloča z urinom in blatom. Trajanje aktivnosti se lahko podaljša pri bolnikih s hudo jetrno in ledvično okvaro. Na voljo so le omejeni podatki glede uporabe zdravila Zalviso pri teh bolnikih. Bolnike z zmerno do hudo jetrno ali hudo ledvično okvaro je treba skrbno spremljati glede možnega pojava simptomov prevelikega odmerjanja sufentanila (glejte poglavje 4.9).

Možnost zlorabe in tolerance

Sufentanil je možno zlorabljati. To je treba upoštevati pri predpisovanju in dajanju sufentanila, ko obstajajo pomisleki glede večjega tveganja napačne rabe, zlorabe ali preusmerjanja.

Bolnikov na kronični opioidni terapiji ali opioidni odvisniki bodo morda potrebovali višje analgetične odmerke, kot jih lahko pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso dostavi.

Učinki na prebavila

Sufentanil kot agonist μ -opioidnih receptorjev lahko upočasni gibanje prebavnega trakta. Zato je treba zdravilo Zalviso previdno uporabljati pri bolnikih s tveganjem za ileus.

Sufentanil kot agonist μ -opioidnih receptorjev lahko povzroči spazme Oddijevega sfinktra. Zato je treba zdravilo Zalviso previdno uporabljati pri bolnikih z boleznijo žolčnika in žolčevodov, vključno z akutnim pankreatitisom.

Drugo

Pred uporabo mora zdravstveni delavec zagotoviti, da je bolnik prejel ustrezna navodila o uporabi pripomočka za samoaplikacijo tablet zdravila Zalviso, kot je potrebno za nadzor pooperativnih bolečin. Zdravilo Zalviso smejo uporabljati samo bolniki, ki so sposobni razumeti in upoštevati navodila za uporabo pripomočka za aplikacijo. Zdravstveni delavec mora presoditi bolnikovo sposobnost (npr. vizualno ali kognitivno) za ustrezno uporabo pripomočka.

Pomožne snovi

Zdravilo Zalviso podjezične tablete vsebujejo azobarvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z encimom citokroma P450-3A4

Sufentanil se primarno presnavlja s pomočjo humanega encima citokroma P450-3A4. Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, lahko pomembno poveča sistemsko izpostavljenost podjezičnemu sufentanilu (največje ravni v plazmi (C_{max}) se povečajo za 19%, celokupna izpostavljenost zdravilni učinkovini (AUC) se poveča za 77%) in podaljša čas do dosežene največje koncentracije za 41%. Podobnih učinkov z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazol, ritonavir) ni mogoče izključiti. Vsakršno spremembo v učinkovitosti/prenašanju, povezano z večjo izpostavljenostjo, je treba v praksi kompenzirati s spremenjeno pogostnostjo odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci osrednjega živčnega sistema

Sočasna uporaba zaviralcev osrednjega živčnega sistema, vključno z barbiturati, benzodiazepini, nevroleptiki ali drugimi opioidi, halogenimi plini in drugimi neselektivnimi depresivi osrednjega živčnega sistema (npr. alkohola) lahko poveča respiratorno depresijo.

Zaviralci monoaminooksidaze (MAO)

Na splošno se priporoča prekinitev uporabe zaviralcev MAO 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zalviso, ker so za opioidne analgetike poročali o resni in nepredvidljivi potenciaciji zaviralcev MAO.

Drugi podatki

Medsebojnega delovanja z drugimi podjezično apliciranimi zdravili ali zdravili, ki se raztopijo/ustvarijo učinek v ustni votlini, niso preučili, zato se je treba sočasni uporabi izogniti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi sufentanila pri nosečnicah niso zadostni za oceno njegovih škodljivih učinkov. Doslej še ni nobenih dokazov, da uporaba sufentanila med nosečnostjo zveča tveganje za kongenitalne anomalije.

Sufentanil prehaja skozi placento.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Zalviso ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Sufentanil se pri intravenski uporabi izloča v materino mleko; zato je pri dajanju zdravila Zalviso doječim ženskam potrebna previdnost. Med dajanjem sufentanila se dojenje ne priporoča zaradi tveganja opioidnih učinkov ali toksičnosti za dojenega novorojenca/dojenčka (glejte poglavje 4.9).

Plodnost

O učinkih sufentanila na plodnost pri ženskah ali moških ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sufentanil ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če med ali po zdravljenju z zdravilom Zalviso občutijo zaspanost, omotico ali motnje vida. Bolnikom sta vožnja in upravljanje s stroji dovoljena samo, če je od zadnjega dajanja zdravila Zalviso minilo dovolj časa.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj resen neželeni učinek sufentanila je respiratorna depresija, ki lahko povzroči apnejo in zastoj dihanja (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi kombiniranih podatkov o varnosti iz teh kliničnih študij so največkrat (pogostnost $\geq 1/10$) poročali o neželenih učinkih navzei in bruhanju.

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so jih opredelili v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja z drugimi zdravili, ki vsebujejo sufentanil, so povzeti v spodnji preglednici. Pogostnosti so opredeljene kot:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ in $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ in $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$
Zelo redki	$< 1/10.000$
Neznana	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost*	Anafilaktični šok
Psihiatrične motnje		Stanje zmedenosti	Apatija* Živčnost*	
Bolezni živčevja		Omotica Glavobol Sedacija	Somnolenca Parestezija Ataksija* Distonija* Hiperrefleksija*	Konvulzije Koma
Očesne bolezni			Motnje vida	Mioza
Srčne bolezni		Zvečan srčni utrip	Zmanjšan srčni utrip*	
Žilne bolezni		Zvišan krvni tlak Znižan krvni tlak		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Respiratorna depresija	Apneja	Zastoj dihanja
Bolezni prebavil	Navzea Bruhanje	Konstipacija Dispepsija	Suha usta	
Bolezni kože in podkožja		Pruritus	Hiperhidroza Izpuščaj Suha koža*	Eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Neprosto voljni mišični spazmi Trzanje mišic*		
Bolezni sečil		Zastajanje urina		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija		Mrzlica Astenija	Odtegnitveni sindrom

* glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

Po podaljšani uporabi drugih učinkovin z aktivnostjo na μ -opioidnih receptorjih so po nenadni prekinitvi zdravljenja opazili odtegnitvene simptome.

Nekaterih neželenih učinkov niso opazili v kliničnih preskušanjih z zdravilom Zalviso. Pogostnosti so bile določene na osnovi podatkov iz intravenskega dajanja sufentanila: pogosti – trzanje mišic; občasni – preobčutljivost, apatija, živčnost, ataksija, distonija, hiperrefleksija, upočasnen srčni utrip in suha koža.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Preveliko odmerjanje sufentanila se kaže s povečanjem njegovih farmakoloških učinkov. Odvisno od občutljivosti posameznika klinično sliko določa stopnja respiratorne depresije. Lahko sega od hipoventilacije do zastoja dihanja. Drugi simptomi, ki se lahko pojavijo, so izguba zavesti, koma, kardiovaskularni šok in togost mišic.

Ukrepanje

Pri ukrepanju v primeru prevelikega odmerjanja se je treba osredotočiti na zdravljenje simptomov agonizma μ -opioidnih receptorjev, vključno z dajanjem kisika. Primarno pozornost je treba nameniti obstrukciji dihalnih poti in potrebi po asistiran ali nadzorovani ventilaciji.

V primeru respiratorne depresije je treba dajati opioidni antagonist (npr. nalokson). To ne izključuje bolj neposrednih protiukrepov. Upoštevati je treba, da je trajanje aktivnosti opioidnega antagonist v primerjavi s sufentanilom lahko krajše. V tem primeru je treba opioidne antagoniste dati večkrat ali z infundiranjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidni analgetiki, oznaka ATC: N01AH03

Mehanizem delovanja

Sufentanil je močan sintetični opioid z visoko selektivno vezavo na μ -opioidne receptorje. Sufentanil deluje kot polni agonist μ -opioidnih receptorjev.

Sufentanil ne povzroča sproščanja histamina. Vse učinke sufentanila je možno takoj in popolno zavreti z dajanjem specifičnega antagonist, kot je nalokson.

Primarni farmakodinamični učinki

Analgezija

Analgezija, ki jo povzroči sufentanil, je verjetno povezana z aktivacijo μ -opioidnih receptorjev, primarno v osrednjem živčnem sistemu, kjer spremeni procese, ki vplivajo na zaznavanje bolečine in na odziv nanjo. Pri ljudeh je učinek 7- do 10-krat večji od fentanila in 500- do 1.000-krat večji od morfina (peroralnega). Velika lipofilnost sufentanila omogoča, da ga lahko damo podjezično in da hitro nastopi analgetični učinek.

Sekundarni farmakodinamični učinki

Respiratorna depresija

Sufentanil lahko povzroči respiratorno depresijo (glejte poglavje 4.4) in zavre refleks kašljanja.

Drugi učinki na osrednji živčni sistem

Znano je, da visoki odmerki intravensko apliciranega sufentanila povzročajo mišično togost, verjetno kot posledico učinka na substanco nigro in striatni nukleus. Hipnotično aktivnost se lahko vidi kot spremembe na EEG-ju.

Učinki na prebavila

Analgetične koncentracije sufentanila v plazmi lahko povzročijo navzeo in bruhanje zaradi draženja kemoreceptorske sprožilne cone.

Učinki sufentanila na prebavila obsegajo zmanjšanje propulzivne gibljivosti, zmanjšano sekrecijo in povečan mišični tonus (do spazmov) sfinktrov prebavil (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularni učinki

Nizki odmerki intravenskega sufentanila, povezani z verjetno vagalno (holinergično) aktivnostjo, povzročajo blago bradikardijo in blago zmanjšan sistemski žilni upor brez pomembnega znižanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularna stabilnost je tudi posledica minimalnih učinkov na pritok v srce, hitrost srčnega pretoka in miokardno porabo kisika. Neposrednih učinkov sufentanila na delovanje miokarda niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

Analgezija

Učinkovitost zdravila Zalviso za analgezijo, ki jo nadzira bolnik, so dokazali v treh kliničnih preskušanjih 3. faze pri akutni pooperativni nociceptivni in visceralni bolečini (pooperativni bolečini po obsežni abdominalni ali ortopedski operaciji): dve preskušnji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom (zdravilo Zalviso, N = 430 bolnikov; placebo, N = 161 bolnikov), eno pa je bilo odprto in nadzorovano z zdravilno učinkovino (zdravilo Zalviso, N = 177 bolnikov; morfin, N = 180 bolnikov).

Bolniki so bili zdravljeni z režimom odmerjanja zdravila Zalviso 15 mikrogramov sufentanila podjezično po potrebi z vsaj 20-minutnim intervalom premora v 72-urnem obdobju.

Boljši učinek od placeba je bil dokazan v s placebom nadzorovanih preskušanjih 3. faze za primarni opazovani dogodek, glede na čas uteženo vsoto razlik v intenzivnosti bolečine od izhodišča v 48 urah (SPID48; $P \leq 0,001$), in sekundarne opazovane dogodke, glede na čas utežene vsote razlik v intenzivnosti bolečine ($P \leq 0,004$), celotno ublažitev bolečine (TOTPAR; $P \leq 0,004$) in globalne ocene bolnika ($P \leq 0,007$) v 24, 48 in 72 urah. Po 48 urah se je pri več kot polovici oseb v skupini z zdravilom Zalviso pojavilo pomembno zmanjšanje bolečine (30% stopnja odziva) v teh preskušanjih (visceralna bolečina 60%, nociceptivna bolečina 54,9%).

Bistveno višji delež bolnikov (78,5%) je ocenil, da je način obvladovanja bolečine z zdravilom Zalviso v primerjavi z intravensko analgezijo z morfinom, ki jo nadzirajo bolniki (65,5%) (primarni opazovani dogodek pri 48 urah; $P = 0,007$), »dober« ali »odličen«. Bolniki so v vseh treh preizkušanjih 3. faze poročali o klinično pomembni ublažitvi bolečine v prvi uri zdravljenja z zdravilom Zalviso (razlika v intenzivnosti bolečine glede na izhodišče in skupen odziv na bolečino > 1 NRS). Tudi za zdravstvene delavce je uporaba zdravila Zalviso bolj preprosta ($P = 0,017$).

Kot je bilo dokazano v preskušanjih, nadzorovanih z zdravilno učinkovino, je bil v prvih 48 urah povprečni čas med odmerki zdravila Zalviso približno dvakrat daljši v primerjavi z intravensko analgezijo z morfinom, ki jo nadzirajo bolniki (približno 80 minut v primerjavi s približno 45 minutami).

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Zalviso od 48 do 72 ur v treh nadzorovanih preskušanjih so uporabili širok razpon od 216 razpoložljivih odmerkov s povprečjem 49 odmerkov na bolnika (razpon 8-153 odmerkov), pri čemer je večina bolnikov (69,7%) uporabila od 24 do 72 odmerkov.

Respiratorna depresija

Analgetični odmerki zdravila Zalviso so v kliničnih preskušanjih pri nekaterih bolnikih povzročili respiratorne depresivne učinke. V z zdravilno učinkovino nadzorovanem preskušanju 3. faze je bilo zmanjšanje saturacije s kisikom primerljivo pri skupini z zdravilom Zalviso in skupini z intravenskim morfinom, ki ga nadzirajo bolniki. Vendar so se epizode desaturacije kisika pojavile pri statistično značilno manjšem odstotku bolnikov po uporabi zdravila Zalviso podjezične tablete (19,8%) s pripomočkom za aplikacijo v primerjavi s skupino z intravensko analgezijo z morfinom, ki jo nadzirajo bolniki (30,0%). Klinična preskušanja kažejo, da intravensko apliciran sufentanil povzroča manj respiratorne depresije kot ekvivalentni analgetični odmerki fentanila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko sufentanila po podjezični aplikaciji je možno opisati kot tripredalčni model z absorpcijo prve stopnje. Ta način uporabe povzroči višjo absolutno biološko uporabnost, saj preskoči presnovo v prebavilih in presnovo prvega prehoda v jetrih z encimom 3A4.

Povprečna absolutna biološka uporabnost enkratne podjezične aplikacije zdravila Zalviso v primerjavi z enominutnim intravenskim infundiranjem sufentanila 15 mikrogramov je bila 59%. Za primerjavo je biološka uporabnost po peroralni uporabi (zaužitju) pomembno nižja - 9%. V kliničnih preskušanjih je biološka uporabnost po ponavljajočem dajanju upadla na 37,6%.

Študija bukalnega dajanja je pokazala, da se je biološka razpoložljivost pri namestitvi tablet pred sprednje spodnje zobe povečala na 78%.

Največje koncentracije sufentanila so dosežene približno 50 minut po enkratnem odmerjanju; to se skrajša na približno 20 minut po ponavljajočem odmerjanju. Pri dajanju zdravila Zalviso vsakih 20 minut so bile plazemske koncentracije v dinamičnem ravnovesju dosežene po 13 odmerkih.

Porazdelitev

Centralni porazdelitveni volumen po intravenskem apliciranju sufentanila je približno 14 litrov in porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 350 litrov.

Biotransformacija

Biotransformacija poteka pretežno v jetrih in tankem črevesu. Sufentanil pri ljudeh pretežno presnavlja encimski sistem citokroma P450-3A4 (glejte poglavje 4.5). Sufentanil se hitro presnovi v številne neaktivne presnovke, pri čemer je oksidativna N- in O-dealkilacija glavna pot izločanja.

Izločanje

Skupni očistek v plazmi po enkratni intravenski aplikaciji je približno 917 l/min.

Približno 80% intravensko apliciranega odmerka sufentanila se izloči v 24 urah. Le 2% odmerka se izločita v nespremenjeni obliki. Etična pripadnost, spol, ledvični parametri, jetrni parametri ali sočasni substrati CYP3A4 ne vplivajo na očistek.

Klinično pomembne plazemske koncentracije so v veliki meri odvisne od časa, potrebnega za znižanje koncentracije sufentanila v plazmi z vrednosti C_{max} na 50% vrednosti C_{max} po prekinitvi odmerjanja (na kontekst občutljiv razpolovni čas $CST_{1/2}$), ne pa od končnega razpolovnega časa. Po enkratnem odmerku je bila mediana vrednost $CST_{1/2}$ 2,2 uri in se je povečala na mediano vrednost 2,5 ure po večkratnem odmerjanju: podjezični način uporabe je tako znatno podaljšal trajanje delovanja v primerjavi z intravenskim dajanjem sufentanila (vrednost $CST_{1/2}$ 0,14 ure). Podobne vrednosti $CST_{1/2}$

so opazili po enkratnem in ponavljajočem dajanju, kar dokazuje, da obstaja predvidljivo in dosledno trajanje delovanja po večkratnem odmerjanju podjezičnih tablet.

Po enkratnem dajanju podjezičnih tablet sufentanila v odmerku 15 mikrogramov so poročali o povprečnem končnem razpolovnem času v razponu od 6 do 10 ur. Po večkratnem dajanju je bil opažen daljši povprečni končni razpolovni čas, do 18 ur, kar je mogoče pripisati višjim koncentracijam sufentanila v plazmi po ponavljajočem odmerjanju in možnosti, da se koncentracije količinsko oceni v daljšem obdobju.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Populacijska farmakokinetična analiza koncentracij sufentanila v plazmi po uporabi zdravila Zalviso pri bolnikih in zdravih prostovoljcih (N = 700), vključno s 75 bolniki z zmerno in 7 bolniki s hudo ledvično okvaro, ni potrdila delovanja ledvic kot pomembne sopsremenljivke za očistek. Vendar je treba zaradi omejenega števila preiskovanih bolnikov s hudo ledvično okvaro zdravilo Zalviso pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize za zdravilo Zalviso pri bolnikih in zdravih prostovoljcih (N = 700), ki je vključevala 13 bolnikov z zmerno in 6 bolnikov s hudo jetrno okvaro, delovanje jeter ni bilo potrjeno kot pomembna sopsremenljivka za očistek. Zaradi omejenega števila bolnikov z zmerno do hudo jetrno okvaro potencialnega učinka jetrne disfunkcije kot sopsremenljivke očistka morda niso odkrili. Zdravilo Zalviso je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov za zdravilo Zalviso pri pediatričnih bolnikih ni. Za otroke je po intravenski aplikaciji sufentanila na voljo malo farmakokinetičnih podatkov.

Starejše osebe

Študij s posebnimi populacijami z zdravilom Zalviso pri starejših bolnikih niso izvedli. Farmakokinetični podatki za intravensko apliciranje sufentanila niso razkrili razlik zaradi starosti. V preskušanjih 3. faze je bilo približno 20% vključenih bolnikov starejših (≥ 75 let starosti) in približno 30% vključenih bolnikov je bilo starih od 65 do 75 let. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da ima starost vpliv na zmanjšanje očistka za 27% pri starejših bolnikih (nad 65 let starosti). Ker je zmanjšanje, povezano s starostjo, manjše od opažene variabilnosti med osebami, ki pri parametrih izpostavljenosti za sufentanil znaša 30 do 40%, ta učinek ne velja za klinično pomembnega, zlasti glede na to, da se zdravilo Zalviso uporablja le na podlagi potrebe.

Populacijska farmakokinetika

Pri titraciji odmerka zdravila Zalviso do analgetičnega učinka s strani bolnikov samih so bile povprečne koncentracije sufentanila v plazmi 60 do 100 pg/ml v dveh dneh uporabe, na kar starost, indeks telesne mase (ITM) ali blaga do zmerna okvara ledvic ali jeter niso imele vpliva.

Bolniki z $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$

Analiza populacijske farmakokinetike z BMI kot sopsremenljivko je pokazala, da so bolniki z $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ zdravilo odmerjali pogosteje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočem odmerjanju

Odkrili so, da sufentanil inducira opioidne učinke pri različnih laboratorijskih živalih (psih, podganah, morskih prašičkih, hrčkah) v odmerkih, ki so višji od tistih, ki povzročajo analgezijo, in v dveh študijah s ponovljenimi odmerki podjezičnih tablet sufentanila, ki so jih sirijskemu hrčku dajali bukalno.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Teratogenega učinka sufentanila pri podganah in kuncih ni bilo. Sufentanil je pri samicah podgan in kuncev, ki so v obdobju brejosti od 10 do 30 dni prejemale 2,5-kratnik največjega intravenskega odmerka pri človeku, povzročil embrioletalnost. Učinek embrioletalnosti se smatra kot posledica toksičnosti za samico.

Pri drugi študiji pri podganah, ki so med organogenezo ploda prejemale 20-kratnik največjega odmerka pri človeku, ni bilo opaženih nobenih negativnih učinkov. Predklinične učinke so opazili samo, ko so dani odmerki močno presegali največji odmerek za človeka, zato niso pomembni za klinično uporabo.

Mutagenost

Amesov test ni pokazal mutagene aktivnosti sufentanila. V mikrojedrnem testu pri podganjih samicah enkratni intravenski odmerki sufentanila do 80 µg/kg (približno 2,5-kratnik največjega intravenskega odmerka pri ljudeh) niso povzročili strukturnih kromosomskih mutacij.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za sufentanil niso izvedli.

Lokalno prenašanje

S podjezičnimi tabletami sufentanila so izvedli dve študiji lokalnega prenašanja v lični vreči pri hrčku. Na podlagi teh študij je bilo zaključeno, da Zalviso podjezične tablete nimajo potenciala za lokalno draženje oz. je ta potencial minimalen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Manitol (E421)

Kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni

Hipromeloza

Premreženi natrijev karmelozat

Stearinska kislina

Magnezijev stearat

Barvilo sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Zalviso so na voljo v polikarbonatnem vložku, vsak vsebuje 40 podjezičnih tablet in je pakiran v vrečico iz poliestrskega filma/LDPE/aluminijaste folije/LDPE z absorbentom kisika. Zdravilo Zalviso je na voljo v velikostih pakiranja 1 in 10, 20 vložkov in skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 40 (2 pakiranja po 20), 60 (3 pakiranja po 20) in 100 (5 pakiranj po 20) vložkov, kar ustreza 40, 400, 800, 1.600, 2.400 oz. 4.000 podjezičnim tabletam. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vložek se lahko uporablja samo s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso, ki ga sestavljata kontroler in dispensor za zagotavljanje pravilne uporabe tega sistema. Po odstranitvi iz vrečice je treba vložek takoj dati v pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso.

Pripomoček je treba uporabljati v skladu z navodili izdelovalca pripomočka. Navodila zdravstvenega delavca za nastavitev pripomočka za aplikacijo zdravila Zalviso je treba natančno upoštevati. Pripomočka za aplikacijo zdravila Zalviso se ne sme uporabiti, če je kateri del vidno poškodovan.

Povsem poln pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso bo brez dodatnega polnjenja delal do 72 ur.

Po prekinitvi zdravljenja bo zdravstveni delavec odstranil vložek iz pripomočka in vse neuporabljene in/ali ne povsem prazne vložke zavrzel v skladu z lokalnimi zakoni in zahtevami za nadzorovane učinkovine. Ves drugi odpadni material zavržite v skladu s politikami ustanove in lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred sprostitvijo zdravila Zalviso na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) uskladiti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno z sredstvi obveščanja, načini distribucije in kakršnimi koli drugimi vidiki programa s pristojnimi državnimi organi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po razgovoru in dogovoru s pristojnimi državnimi organi v vsaki posamezni državi članici, kjer bo zdravilo Zalviso sproščeno, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo Zalviso obveščeni z informacijskim pismom o dostopu do naslednjih dokumentov / ali jim bodo zagotovljeni naslednji dokumenti:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo

- Izobraževalno gradivo namenjeno zdravstvenim delavcem

Izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- obveščanje o indikaciji in o tem, kako ustrezno izbrati bolnike;
- uporabljanje zdravila Zalviso skladno s smernicami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila, da se zagotovi ustrezna uporaba in zmanjša tveganje.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA za 1, 10 in 20 vložkov****1. IME ZDRAVILA**

Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete
sufentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 15 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 vložek s po 40 podjezičnimi tabletami
10 vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami
20 vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Sublingvalna uporaba
Uporablja se samo s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso.
Po odstranitvi iz vrečice takoj vstavite v pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso.
Tablet ne lomite, žvečite in ne pogoltnite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1042/001 1 vložek s po 40 podjezičnimi tabletami
EU/1/15/1042/002 10 vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami
EU/1/15/1042/003 20 vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA KOT DEL SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA POLJA)****1. IME ZDRAVILA**

Zdravilo Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete
Sufentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 15 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

800 vložkov (20 vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami). Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Sublingvalna uporaba.
Uporablja se samo s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso.
Po odstranitvi iz vrečice takoj vstavite v pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso.
Tablet ne lomite, žvečite in ne pogoltnite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA NALEPKA (Z BLUE BOX-OM)
SAMO SKUPNA PAKIRANJA**

1. IME ZDRAVILA

Zdravilo Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete
Sufentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 15 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 1.600 podjezičnih tablet [40 (2 pakiranja z 20) vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami].

Skupno pakiranje: 2.400 podjezičnih tablet [60 (3 pakiranja z 20) vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami]

Skupno pakiranje: 4.000 podjezičnih tablet [100 (5 pakiranj z 20) vložkov s po 40 podjezičnimi tabletami]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Sublingvalna uporaba.

Uporablja se samo s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso.

Po odstranitvi iz vrečice takoj vstavite v pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso.

Tablet ne lomite, žvečite in ne pogoltnite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/EU/1/15/1042/004 2 x 20 vložkov s 40 podjezičnimi tabletami
EU/EU/1/15/1042/005 3 x 20 vložkov s 40 podjezičnimi tabletami
EU/1/15/1042/006 5 x 20 vložkov s 40 podjezičnimi tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VREČICA****1. IME ZDRAVILA**

Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete
Sufentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 15 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 vložek s 40 podjezičnimi tabletami

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Sublingvalna uporaba.
Uporablja se samo s pripomočkom za aplikacijo zdravila Zalviso.
Po odstranitvi iz vrečice takoj vstavite v pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso.
Tablet ne lomite, žvečite in ne pogoltnite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
EXP glejte stran 1
EXP glejte hrbtno stran

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot
Lot glejte stran 1
Lot glejte hrbtno stran

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VLOŽEK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete
sufentanil
Sublingvalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 podjezičnih tablet

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zalviso 15 mikrogramov podjezične tablete sufentanil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zalviso in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zalviso
3. Kako jemati zdravilo Zalviso
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zalviso
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zalviso in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Zalviso je sufentanil, ki sodi v skupino močnih zdravil za blaženje bolečine, imenovanih opioidi.

Zdravilo Zalviso se uporablja za zdravljenje akutne zmerne do hude pooperativne bolečine pri odraslih bolnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zalviso

Ne jemljite zdravila Zalviso:

- če ste alergični na sufentanil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hude težave z dihanjem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zalviso se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku ali medicinski sestri, če:

- imate kakršno koli stanje, ki vpliva na dihanje (kot so astma, piskajoče dihanje ali zasoplost). Ker lahko zdravilo Zalviso vpliva na vaše dihanje, bo zdravnik ali medicinska sestra med zdravljenjem preverjal vaše dihanje;
- imate poškodbo glave ali možganski tumor;
- imate težave s srcem in ožiljem, zlasti počasni srčni utrip, nepravilen srčni utrip, zmanjšan volumen krvi ali nizek krvni tlak;
- imate zmerne do hude jetrne ali hude ledvične težave, saj ti organi vplivajo na način razgradnje zdravila v telesu in njegovega izločanja ;
- ste v preteklosti imeli težave z zlorabo zdravil ali alkohola;
- redno jemljete predpisano opioidno zdravilo (npr. kodein, fentanil, hidromorfon, oksikodon);
- imate nenormalno počasno odvajanje blata;
- imate bolezen žolčnika ali trebušne slinavke.

Jemanje podjezičnih tablet s pripomočkom

Pred začetkom uporabe zdravila Zalviso vam bo zdravnik ali medicinska sestra pokazal, kako uporabljati pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso. Za ublažitev bolečine boste potem lahko po potrebi vzeli tableto. Natančno upoštevajte navodila. Če navodil niste povsem razumeli ali niste prepričani, kako pravilno uporabljati pripomoček za aplikacijo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Zalviso se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Zalviso

Obvestite zdravnika če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravniku še posebno povejte, če jemljete kaj od naslednjega:

- Vsa zdravila, ki lahko vplivajo na način, kako vaše telo razgrajuje zdravilo Zalviso, npr. ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb.
- Vsa zdravila, ki lahko povzročijo zaspanost (imajo sedativni učinek), kot so tablete za spanje, zdravila za zdravljenje tesnobnosti, pomirjevala ali druga opioidna zdravila, saj lahko povečajo tveganje za hude težave z dihanjem.
- Zdravila za zdravljenje hude depresije (zaviralci monoamin-oksidge (MAO)), tudi če ste jih jemali v zadnjih 2 tednih. Z uporabo zaviralcev MAO je treba prenehati vsaj 2 tedna pred uporabo zdravila Zalviso.
- Druga zdravila, ki se tudi jemljejo podjezično (zdravila, ki se namestijo pod jezik, da se raztopijo) ali zdravila, ki se v ustih raztopijo ali učinkujejo (npr. nistatin, tekočina ali pastile, ki jih zadržite v ustih za zdravljenje glivičnih okužb), saj vpliva na zdravilo Zalviso niso preučili.

Zdravil Zalviso skupaj z alkoholom

Med uporabo zdravila Zalviso ne pijte alkohola. To lahko poveča tveganje za pojav hudih težav z dihanjem.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Zalviso naj ne uporabljajo nosečnice in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Sufentanil prehaja v materino mleko in lahko povzroči neželene učinke pri dojenem otroku. Med jemanjem zdravila Zalvisa ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zalviso vpliva na vašo sposobnost vožnje ali uporabe strojev, saj lahko povzroči zaspanost, omotico ali motnje vida. Če se med ali po zdravljenju z zdravilom Zalviso pojavi kateri od teh simptomov, ne vozite in ne upravljajte strojev. Vožnja in upravljanje s stroji sta dovoljena samo, če je od zadnjega odmerka zdravila Zalviso minilo dovolj časa.

Zdravilo Zalviso vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110)

Zdravilo Zalviso vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Zalviso

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Podjezične tablete se jemljejo s pomočjo pripomočka za aplikacijo zdravila Zalviso, ki je sistem, ki ob aktivaciji aplicira enkratni odmerek. Ko prejmete odmerek, novega odmerka ni mogoče aplicirati naslednjih 20 minut, tako da v eni uri ne boste mogli vzeti več kot treh odmerkov.

Pripomoček deluje tri dni (72 ur), ki je tudi najdaljše priporočeno trajanje zdravljenja.

Zdravilo Zalviso se da pod jezik s pomočjo pripomočka za aplikacijo zdravila Zalviso. Svoje zdravljenje lahko nadzorujete, zato pripomoček aktivirajte le, če želite ublažiti bolečino.

Tablete se pod jezikom raztopijo in jih ne smete lomiti, žvečiti ali pogoltniti. 10 minut po vsakem odmerku zdravila Zalviso ne smete jesti ali piti in čim manj govorite.

Zalviso se sme jemati samo v bolnišničnem okolju. Predpisujejo ga lahko le zdravniki z izkušnjami z močnimi zdravili proti bolečinam, kot je zdravilo Zalviso, ki poznajo učinke, ki jih lahko ima na vas, zlasti na vaše dihanje (glejte »Opozorila in previdnostni ukrepi« zgoraj).

Pripomočka ne uporabljajte, če je kateri koli del vidno poškodovan.

Po zdravljenju bo zdravniško osebje vzelo pripomoček za aplikacijo zdravila Zalviso in neuporabljene tablete ustrezno zavrlo. Pripomoček je narejen tako, da ga ne boste mogli odpreti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zalviso, kot bi smeli

Pripomoček za aplikacijo zagotovi 20-minutni časovni interval med odmerki, kar prepreči, da bi vzeli večji odmerek zdravila Zalviso, kot bi smeli. Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo hude težave z dihanjem, kot so počasno in plitko dihanje, izguba zavesti, izjemno nizek krvni tlak, kolaps in togost mišic. Če se začnejo pojavljati, to takoj povejte z zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinki so hude težave z dihanjem, kot je počasno ali plitko dihanje, kar lahko povzroči celo ustavitev dihanja ali nezmožnost dihanja.

Če opazite kateri koli zgoraj navedeni neželeni učinek, takoj prenehajte jemati zdravilo Zalviso in se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

zmedenost, omotica, glavobol, dremavost, zvišan srčni utrip, visok krvni tlak, nizek krvni tlak, zaprtost, prebavne motnje, srbenje kože, nehoteni mišični krči, trzanje mišic, težave pri izločanju urina.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): alergijske reakcije, pomanjkanje interesa ali čustev, živčnost, zaspanost, nenormalni občutki na koži, težave s koordinacijo mišičnih gibov, krčenje mišic, pretirano povečanje refleksov, motnje vida, zmanjšan srčni utrip, suha usta, pretirano znojenje, izpuščaj, suha koža, mrzlica, šibkost.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): hude alergijske reakcije (anafilaktični šok), konvulzije (epileptični krči), koma, majhne zenice, rdečina kože, odtegnitveni sindrom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zalviso

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake EXP.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zalviso

- Zdravilna učinkovina je sufentanil. Ena podjezična tableta vsebuje 15 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat (brezvodni), hipromeloza, premreženi natrijev karmelozat, stearinska kislina, magnezijev stearat, barvilo sončno rumeno FCF (E110) (glejte poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zalviso«)

Izgled zdravila Zalviso in vsebina pakiranja

Zalviso podjezične tablete so ploske oranžne tablete z zaobljenimi robovi. Podjezične tablete imajo premer 3 mm.

Podjezične tablete so na voljo v vložkih; en vložek vsebuje 40 podjezičnih tablet. En vložek je pakiran v vrečico, ki vsebuje tudi absorbent kisika.

Zdravilo Zalviso podjezične tablete so na voljo v velikostih pakiranja po 1, 10 in 20 vložkih in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 40 (2 pakiranj po 20), 60 (3 pakiranja po 20) in 100 (5 pakiranj po 20) vložkov, kar ustreza 40, 400, 800, 1.600, 2.400 oz. 4.000 podjezičnim tabletam.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Portugal

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

France

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.