

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 15 mikrogram sufentanil (som sitrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver sublingvaltablett inneholder 0,074 mg paraoransje FCF-aluminiumslakk (E110).

Hver sublingvaltablett inneholder 0,013 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett.

Zalviso sublingvaltabletter med diameter 3 mm er oransje, flate tabletter med avrundede kanter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zalviso er indisert for behandling av akutt moderat til alvorlig postoperativ smerte hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zalviso skal kun administreres i sykehusregi. Zalviso skal kun forskrives av leger med erfaring innen opioidbehandling, spesielt opioide bivirkninger som respirasjonsdepresjon (se avsnitt 4.4).

Dosering

Zalviso sublingvaltabletter skal egenadministreres av pasienten for behandling av smerte ved bruk av Zalviso administreringsenhet. Zalviso administreringsenhet er designet for å levere én sublingvaltablett med 15 mikrogram sufentanil, pasientkontrollert etter behov, med minst 20 minutter (blokkeringsintervall) mellom dosene, i en periode på opptil 72 timer. Dette er den maksimale behandlingstiden som er anbefalt. Se avsnittet «Administrasjonsmåte».

Eldre

Det ble ikke gjennomført spesielle populasjonsstudier med bruk av sublingvale sufentaniltabletter hos eldre pasienter. Omtrent 30 % av påmeldte pasienter i kliniske studier var 65 til 75 år gamle. Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter var omtrent som hos yngre voksne (se pkt. 5.2).

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det ble ikke gjennomført spesielle populasjonsstudier med bruk av sublingvale sufentaniltabletter hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon. Det foreligger begrensede tilgjengelige data for bruk av sufentanil hos denne type pasienter. Zalviso bør administreres med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zalviso hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det er ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til sublingval bruk.

Zalviso sublingvaltabletter skal egenadministreres med Zalviso administreringsenhet, som kun skal aktiveres av pasienten som respons på smerte (se pkt. 6.6).

Sublingvaltablett skal løses opp under tungen og må ikke knuses, tygges eller svelges. Pasientene må ikke spise eller drikke og snakke så lite som mulig i 10 minutter etter hver dose med Zalviso. Maksimal mengde sublingval sufentanil som kan gis med Zalviso administreringsenhet i løpet av 1 time er 45 mikrogram (3 doser).

Dersom pasienten tar maksimal dose gjentatte ganger, vil en sylinderrampulle vare i 13 timer og 20 minutter. Det er mulig å bruke ekstra Zalviso sylinderrampuller hvis nødvendig.

For instruksjoner om oppsett og håndtering av Zalviso administreringsenhet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Betydelig respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Sufentanil kan forårsake respirasjonsdepresjon av doserelatert alvorlighetsgrad. De respiratoriske effektene av sufentanil skal vurderes under klinisk overvåkning, f.eks. respirasjonsrate, sederingsnivå og oksygenmetning. Pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon eller redusert respiratorisk reserve har høyere risiko. Respirasjonsdepresjon som skyldes sufentanil kan reverseres av opioide antagonist. Det kan bli nødvendig med gjentatt administrering av antagonist, siden respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn effekten av antagonist (se pkt. 4.9).

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Intrakranielt trykk

Sufentanil må brukes med forsiktighet hos pasienter som kan være spesielt mottakelige for cerebrale effekter av CO₂-retensjon, som pasienter med forhøyet intrakranielt trykk eller nedsatt bevissthet. Sufentanil kan maskere det kliniske forløpet hos pasienter med hodeskade. Sufentanil må brukes med forsiktighet hos pasienter med hjernesvulst.

Kardiovaskulære effekter

Sufentanil kan forårsake bradykardi. Det skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tidlige og pre-eksisterende bradyarytmier.

Sufentanil kan forårsake lavt blodtrykk, spesielt hos hypovolemiske pasienter. Det må tas hensiktsmessige forhåndsregler for å opprettholde stabilt arteriestrykk.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Sufentanil metaboliseres hovedsakelig i leveren og skilles ut i urin og fæces. Virkningsvarigheten kan være lengre hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon. Det finnes kun begrenset med data om bruk av Zalviso hos slike pasienter. Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for symptomer på overdosering av sufentanil (se pkt. 4.9).

Misbrukspotensiale og toleranse

Sufentanil har potensiale for misbruk. Det må tas hensyn til dette ved forskrivning eller administrering av sufentanil i tilfeller hvor det er mistanke om økt risiko for misbruk eller illegal bruk.

Pasienter som får kronisk opioidbehandling, eller opioidavhengige pasienter, kan ha behov for høyere analgetiske doser enn det Zalviso administreringsenhet kan levere.

Gastrointestinale effekter

Sufentanil kan, som μ -opioidreseptoragonist, forsinke gastrointestinal motilitet. Zalviso må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for ileus.

Sufentanil kan, som μ -opioidreseptoragonist, forårsake spasmer i Oddis sfinkter. Zalviso skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa, som benzodiaziner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Zalviso og sedativa, som benzodiaziner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, bør samtidig foreskriving av disse sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Zalviso blir forskrevet samtidig med et sedativa, varigheten av den samtidige behandlingen skal være så kort som mulig. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Annet

Før bruk skal helsepersonell påse at pasientene har fått tilstrekkelige instruksjoner om hvordan Zalviso administreringsenhet skal brukes, for å kunne egenadministrere tabletter etter behov ved behandling av smerter postoperativt. Kun pasienter som er i stand til å forstå og følge bruksinstruksjonene for administreringsenheten skal bruke Zalviso. Helsepersonell må ta hensyn til pasientens evne (f.eks. visuell eller kognitiv) til å bruke enheten riktig.

Hjelpestoffer

Zalviso sublingvaltabletter inneholder azofargestoffet paraoransje FCF-aluminiumslakk (E110), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

Zalviso sublingvaltabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med cytokrom P450-3A4-enzym

Sufentanil metaboliseres hovedsakelig av det humane cytokrom P450-3A4-enzymet. Ketokonazol, en potent CYP3A4-hemmer, kan øke den systemiske eksponeringen for sublingval sufentanil betydelig (økning av maksimalt plasmanivå (C_{max}) på 19 %, økning i total eksponering for virkestoffet (AUC) på 77 %) og forlenger tiden til maksimal konsentrasjon med 41 %. Lignende effekter med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, ritonavir) kan ikke utelukkes. Enhver endring i effekt/tolerabilitet knyttet til den økte eksponeringen vil i praksis bli kompensert ved en endring i doseringsintervall (se pkt. 4.2).

CNS-dempende midler

Samtidig bruk av CNS-dempende midler, inkludert barbiturater, nevroleptika eller andre opioider, halogengasser eller ikke-selektive CNS-dempende midler (f.eks. alkohol), kan føre til respirasjonsdepresjon.

Sedative legemidler, som benzodiazepiner eller relaterte midler

Samtidig bruk av sedative legemidler, slik som benzodiazepiner eller lignende legemidler, og opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-dempende virkning. Varigheten av den samtidige bruken skal begrenses (se avsnitt 4.4).

Serotonergte midler

Samtidig administrering av sufentanil med et serotonergt middel, som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-preparater) eller monoamino-oksidasemere (MAO-hemmere), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Monoamino-oksidasemere skal ikke tas 2 uker før eller samtidig med Zalviso.

Annet

Interaksjon med andre produkter som administreres sublingvalt eller produkter som er beregnet til å fortynnes ha en effekt i munnhulen ble ikke undersøkt, og samtidig administrering bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelig med data om bruk av sufentanil under graviditet hos mennesker for å kunne evaluere potensielle skadelige effekter. Det finnes for øyeblikket ingen indikasjoner på at bruk av sufentanil under graviditet øker risikoen for medfødte misdannelser.

Sufentanil går over i placenta.

Reproduksjonstoksisitet har blitt vist i dyreforsøk (se pkt. 5.3).

Zalviso er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Sufentanil går over i morsmelk når det gis intravenøst. Utvis derfor forsiktighet ved administrering av Zalviso til ammende kvinner. Amming anbefales ikke ved administrering av sufentanil på grunn av risikoen for opioide effekter eller toksisitet hos nyfødte/spedbarn som ammes (se pkt. 4.9).

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av sufentanil på fertilitet hos kvinner eller menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sufentanil har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever somnolens, svimmelhet eller synsforstyrrelse under eller etter behandling med Zalviso. Pasientene bør kun kjøre eller bruke maskiner hvis det har gått tilstrekkelig med tid etter den siste behandlingen med Zalviso.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen av sufentanil er respirasjonsdepresjon, som potensielt kan lede til apné og åndedrettsstans (se pkt. 4.4).

Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene, var kvalme og oppkast de vanligste bivirkningene (frekvens $\geq 1/10$).

Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger i kliniske studier eller etter markedsføring av andre legemidler som inneholder sufentanil er oppført nedenfor. Frekvensene er definert som:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ og $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ og $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	(Kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet*	Anafylaktisk sjokk
Psykiatriske lidelser		Forvirret tilstand	Apati* Nervøsitet*	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Hodepine Sedering	Somnolens Parestesi Ataksi* Dystoni* Hyperrefleksi*	Spasmer Koma
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser	Miose
Hjertesykdommer		Økt hjerterytme	Redusert hjerterytme	
Karsykdommer		Forhøyet blodtrykk Redusert blodtrykk		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Respirasjonsdepresjon	Apné	Åndedrettsstans
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Forstoppelse Dyspepsi	Tørr munn	
Hud- og underhudssykdommer		Kløe	Hyperhidrose Utslett Tørr hud*	Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ufrivillige muskelspasmer Muskelrykninger*		
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi		Frysninger Asteni	Abstinenssyndrom

* se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter langvarig bruk av andre substanser med μ -opioidreseptoraktivitet, ble det observert abstinenssymptomer etter brå avslutning av behandlingen.

Noen bivirkninger ble ikke observert i kliniske studier med Zalviso. Frekvensene av disse ble basert på data fra intravenøs administrering av sufentanil: vanlige - muskelrykninger; mindre vanlige - overfølsomhet, apati, nervøsitet, ataksi, dystoni, hyperrefleksi, lavere hjerterefrekvens og tørr hud.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Overdosering av sufentanil manifesteres ved en forsterkning av de farmakologiske effektene. Avhengig av individuell følsomhet, bestemmes det kliniske bildet av graden av respirasjonsdepresjon. Dette kan være alt fra hypoventilasjon til åndedrettsstans. Andre symptomer som kan oppstå er bevisstløshet, koma, kardiovaskulært sjokk og muskelstivhet.

Behandling

Behandling av overdosering bør fokusere på behandling av symptomer på μ -opioidreseptoragonisme, inkludert administrering av oksygen. Primær oppmerksomhet skal vies luftveisobstruksjon og nødvendigheten av assistert eller kontrollert ventilasjon.

Ved respirasjonsdepresjon bør en opiatantagonist (f.eks. naloxon) administreres. Dette utelukker ikke mer direkte tiltak. Det må tas hensyn til den korte virkningsvarigheten til opiat-antagonisten i forhold til sufentanil. Opioid-antagonisten kan eventuelt administreres gjentatte ganger eller ved infusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika, opioidanestetika, ATC-kode: N01AH03

Virkningsmekanisme

Sufentanil er et syntetisk, potent opioid med høyst selektiv binding til μ -opioidreseptorer. Sufentanil virker som en full agonist på μ -opioidreseptorer. Sufentanil fører ikke til frigivelse av histamin. Alle effekter av sufentanil kan blokkeres øyeblikkelig og fullstendig ved å administrere en spesifikk antagonist som naloxon.

Primære farmakodynamiske effekter

Analgesi

Analgesi induert av sufentanil er antatt å være formidlet via aktivering av μ -opioidreseptorer primært innen CNS, som endrer prosesser som påvirker både oppfatningen av og responsen på smerte. Hos mennesker er potensen 7 til 10 ganger høyere enn for fentanyl og 500 til 1000 ganger høyere enn for morfin (ved oralt inntak). Den høye vannløseligheten til sufentanil gjør at det kan administreres under tungen og gir hurtig innsettende analgetisk effekt.

Sekundære farmakodynamiske effekter

Respirasjonsdepresjon

Sufentanil kan gi respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4) og svekker hosterefleksen.

Andre CNS-effekter

Det er kjent at høye doser av intravenøst administrert sufentanil fører til muskelstivhet, sannsynligvis som et resultat av effekten på substantia nigra og striate nucleus. Hypnotisk aktivitet kan demonstreres ved endringer i EEG.

Gastrointestinale effekter

Analgetisk plasmakonsentrasjon av sufentanil kan fremkalle kvalme og oppkast ved irritasjon av kjemoreseptor-triggersonen.

Gastrointestinale effekter av sufentanil omfatter nedsatt propulsiv motilitet, redusert sekresjon og økt muskeltonus (opp til spasmer) av sfinkterne i gastrointestinalkanalene (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære effekter

Lave doser av intravenøs sufentanil forbundet med sannsynlig vagal (kolinerger) aktivitet forårsaker mild bradykardi og lett redusert systemisk vaskulær motstand uten å senke blodtrykket betydelig (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulær stabilitet er også resultatet av minimale effekter på kardial preload, kardial strømningshastighet og myokardialt oksygenforbruk. Direkte effekter av sufentanil på myokardial funksjon ble ikke observert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Analgesi

Effekten av Zalviso for pasient-kontrollert analgesi ble vist i tre kliniske fase III-studier av akutt postoperativ nociseptiv og visceral smerte (postoperativ smerte som følge av omfattende bukkirurgi eller ortopedisk kirurgi). To av studiene var dobbeltblinde, placebokontrollerte (Zalviso N = 430 pasienter; placebo N = 161 pasienter), og én var en åpen, aktivt kontrollert (Zalviso N = 177 pasienter; morfin N = 180 pasienter) studie.

Pasientene ble behandlet med Zalviso doseringsregime på 15 mikrogram sufentanil sublingvalt etter behov med et minimum blokkeringsintervall på 20 minutter over en periode på 72 timer.

Overlegenhet over placebo ble demonstrert i placebokontrollerte fase III-studier med det primære endepunktet tidsvektet sum av forskjell i smerteintensitet (SPID) fra baseline i løpet av 48 timer (SPID48; $P \leq 0,001$), og de sekundære endepunktene tidsvektet SPID ($P \leq 0,004$), total smertelindring (TOTPAR; $P \leq 0,004$) og pasientenes samlede vurdering ($P \leq 0,007$) i løpet av 24, 48 og 72 timer. Etter 48 timer opplevde mer enn halvparten av pasientene i Zalviso-gruppen en relevant smertereduksjon (30 % responderrate) i disse studiene (visceral smerte 60 %, nociseptiv smerte 54,9 %).

Med Zalviso vurderte en signifikant høyere andel av pasientene (78,5 %) metoden for smertekontroll som «god» eller «meget god» enn med en analgesimetode med pasientkontrollert smertelindring med intravenøs morfin (primært endepunkt ved 48 timer; $P = 0,007$). I alle tre Fase III-studiene rapporterte pasienter en klinisk meningsfull smertelindring innenfor den første timen med behandling med Zalviso (forskjell i smerteintensitet i forhold til baseline og total smerterespons > 1 NRS). Zalviso ble ansett for å være enklere å bruke av helsepersonell ($P = 0,017$).

Som demonstrert i den aktivt kontrollerte studien, var gjennomsnittlig tid mellom dosene med Zalviso omtrent dobbelt så lang i forhold til pasientkontrollert smertelindring med intravenøs morfin (ca. 80 minutter i forhold til ca. 45 minutter) i løpet av de første 48 timene.

Pasienter som ble behandlet med Zalviso fra 48 til 72 timer i de tre kontrollerte studiene brukte et bredt utvalg av de tilgjengelige 216 dosene, med en median på 49 doser/pasient (område 8–153 doser) der hovedvekten av pasientene (69,7 %) brukte 24 til 72 doser.

Respirasjonsdepresjon

Analgetiske doser av Zalviso førte til respirasjonshemmende effekter hos noen pasienter i de kliniske studiene. I den aktivt kontrollerte fase III-studien var graden av redusert oksygenmetning sammenlignbar mellom gruppene med Zalviso og intravenøs pasientkontrollert morfin. Det var imidlertid en statistisk signifikant lavere prosentandel av pasienter som opplevde episoder med lav oksygenmetning etter administrering av Zalviso sublingvaltabletter (19,8 %) med administreringsenheten enn i IV PCA morfingruppen (30,0 %). Kliniske studier har vist at sufentanil, når administrert intravenøst, forårsaker mindre respirasjonsdepresjon enn med tilsvarende doser fentanyl.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til sufentanil etter sublingval administrering kan beskrives som en tre-kompartimentmodell med førsteordens absorpsjon. Denne administreringsveien resulterer i høyere absolutt biotilgjengelighet ved at førstepassjemetabolisering av enzym 3A4 i tarm og lever unngås. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter én sublingval administrering av Zalviso i forhold til en ett minutts intravenøs sufentanilinfusjon med 15 mikrogram var 59 %. Dette kan sammenlignes med en betydelig lavere biotilgjengelighet (9 % lavere) etter oralt inntak (svelget). I kliniske studier sank biotilgjengeligheten til 37,6 % ved gjentatt administrasjon.

En studie av bukkal administrering viste en økt biotilgjengelighet på 78 % når tablettene ble lagt foran de fremre tennene i underkjeven.

Maksimalkonsentrasjonen av sufentanil oppnås omtrent 50 minutter etter en enkeltdose; denne reduseres til omtrent 20 minutter etter gjentatt dose. Ved administrering av Zalviso hvert 20. minutt ble steady state plasmakonsentrasjon oppnådd etter 13 doser.

Distribusjon

Det sentrale distribusjonsvolumet etter intravenøs bruk av sufentanil er omtrent 14 liter og distribusjonsvolumet ved steady state er omtrent 350 liter.

Biotransformasjon

Biotransformasjon skjer primært i leveren og i tynntarmen. Hos mennesker metaboliseres sufentanil hovedsakelig av cytokrom P450-3A4-enzymet (se pkt. 4.5). Sufentanil metaboliseres raskt til en rekke inaktive metabolitter, med oksidativ-N- og O-dealkylering som de viktigste eliminasjonsveiene.

Eliminasjon

Total plasma-clearance etter en enkelt intravenøs administrering er omtrent 917 l/min. Omtrent 80 % av den intravenøst administrerte dosen med sufentanil skilles ut innen 24 timer. Kun 2 % av dosen skilles ut i uendret form. Clearance påvirkes ikke av rase, kjønn, nyreparametre, leverparametre eller samtidig administrerte CYP3A4-substrater.

Klinisk relevante plasmanivåer bestemmes hovedsakelig av tiden det tar til plasmakonsentrasjonen av sufentanil har sunket fra C_{max} til 50 % av C_{max} etter seponering av dose (kontekst-sensitiv halveringstid eller $CST_{1/2}$) fremfor ved avsluttende halveringstid. Etter en enkeltdose var gjennomsnittlig $CST_{1/2}$ 2,2 timer og økte til en medianverdi på 2,5 timer etter flere doser: sublingval administrasjon gir derfor betydelig lengre virkningsvarighet enn intravenøs administrering av sufentanil ($CST_{1/2}$ på 0,14 timer). Lignende $CST_{1/2}$ -verdier ble observert ved både enkeltdosering og gjentatt administrering og viste at virkningsvarigheten er forutsigbar og koherent etter flere doser med sublingvaltabletter.

Etter administrering av én sublingvaltablett med 15 mikrogram sufentanil, er det observert en median terminal halveringstid på 6 til 10 timer. Etter gjentatt administrering ble det funnet en lengre terminal halveringstid på opptil 18 timer, noe som skyldes at høyere plasmakonsentrasjonen av sufentanil oppnås etter gjentatt dosering og pga. muligheten for å kvantifisere disse konsentrasjonene over en lengre tidsperiode.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av plasmakonsentrasjonen av sufentanil etter bruk av Zalviso hos pasienter og friske frivillige (N = 700), som inkluderte 75 pasienter med moderat og 7 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, identifiserte ikke nyrefunksjon som en betydelig kovariat for clearance. Men på grunn av det begrensede antall pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ble undersøkt, må Zalviso brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen av Zalviso hos pasienter og friske frivillige (N = 700), som inkluderte 13 pasienter med moderat og 6 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, ble ikke leverfunksjon identifisert som en signifikant kovariat for clearance. På grunn av det begrensede antallet pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, er det mulig at en potensiell effekt av nedsatt leverfunksjon som kovariat for clearance ikke er blitt avdekket. Zalviso bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data for Zalviso hos pediatriske pasienter. Det finnes begrensede farmakokinetiske data for barn etter intravenøs administrering av sufentanil.

Eldre

Det foreligger ingen spesielle populasjonsstudier av bruk av Zalviso hos eldre. Farmakokinetiske data for intravenøs administrering av sufentanil viste ingen aldersrelaterte forskjeller. I placebokontrollerte fase 3-studier var ca. 20 % av de påmeldte pasientene eldre (≥ 75 år) og ca. 30 % var 65-75 år. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen viste en alderseffekt på 27 % redusert clearance hos eldre (over 65 år). Siden den aldersrelaterte reduksjonen er lavere enn den observerte intraindividuelle variasjonen på 30–40 % for eksponeringsparametrene for sufentanil, er denne effekten ansett for å ikke være klinisk relevant, spesielt fordi Zalviso kun brukes «etter behov».

Populasjonsfarmakokinetikk

Når pasienter titrerte seg til en analgetisk effekt med Zalviso, var plasmakonsentrasjonen av sufentanil i gjennomsnitt 60–100 pg/ml over to dagers bruk, med ingen effekt basert på alder eller kroppsmasseindeks (KMI), eller lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pasienter med BMI > 30 kg/m²

Farmakokinetisk populasjonsanalyse av en KMI som kovariat viste at pasienter med en KMI > 30 kg/m² doserte hyppigere.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Det er vist at sufentanil inducerer opioiddlignende effekter hos en rekke laboratoriedyr (hunder, rotter, marsvin, hamstere) ved doser høyere enn dem som inducerer analgesi, og i to studier med gjentatt dosering av sufentanil sublingvaltabletter administrert bukkalt hos syriske hamstere.

Reproduksjonstoksisitet

Sufentanil var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Sufentanil fremkalte embryoletalitet hos rotter og kaniner som under drektighet ble behandlet i 10–30 dager med 2,5 ganger maksimal human dose ved intravenøs administrering. Den embryonale effekten ble ansett være sekundær i forhold til toksisitet for moderdyret.

Det ble ikke observert noen negative effekter i en annen studie på rotter som ble behandlet med 20 ganger maksimal human dose i organogeseperioden. De prekliniske effektene ble kun observert etter administrering av doser som var signifikant høyere enn den maksimale humane dosen og har derfor liten relevans for klinisk bruk.

Mutagenitet

Ames test påviste ingen mutagen aktivitet av sufentanil. I mikrokjernetest med hunnrotter ga intravenøse enkeltdoser av sufentanil så høye som 80 mikrogram / kg (ca. 2,5 ganger øvre human intravenøs dose) ingen strukturelle kromosommutasjoner.

Karsinogenitet

Det foreligger ingen karsinogenitetsstudier av sufentanil.

Lokal toleranse

To studier av lokal toleranse ble utført med sublingvale sufentaniltabletter i hamsterens kinnpose. Med disse studiene ble det konkludert med at Zalviso sublingvaltabletter har ingen eller minimalt potensiale for lokal irritasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Kalsiumhydrogenfosfat
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Stearinsyre
Magnesiumstearat
Paraoransje FCF-aluminiumslakk (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zalviso leveres i en sylinderrampulle i polykarbonat, som hver inneholder 40 sublingvaltabletter og er pakket i en polyesterfilm/LDPE/aluminiumsfolie/LDPE-dosepose med en oksygen-absorbator. Zalviso er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 1 og 10, 20 sylinderrampuller og flerpakninger som inneholder 40 (2 pakninger med 20), 60 (3 pakninger med 20) og 100 (5 pakninger med 20), tilsvarende henholdsvis 40, 400, 800, 1600, 2400 og 4000 sublingvaltabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sylinderrampullen skal kun brukes sammen med Zalviso administreringsenhet, som består av en kontrollanordning og en dispenser for å sikre riktig bruk av systemet. Etter at den er tatt ut av posen, skal sylinderrampullen plasseres i Zalviso administreringsenhet øyeblikkelig.

Enheten skal brukes som anbefalt i informasjonen fra produsenten av enheten. Instruksjonene til helsepersonell om hvordan Zalviso administreringsenhet skal settes opp må følges nøye.

Zalviso administreringsenhet skal ikke brukes hvis noen av delene er synlig skadet.

En fulladet Zalviso administreringsenhet virker i 72 timer uten å måtte lades på nytt.

Etter seponering av behandlingen må helsepersonell fjerne sylinderrampullen fra enheten og kaste ubrukte og/eller ikke helt tomme sylinderrampuller i henhold til lokale lover og regler for kontrollerte stoffer. Eventuelt annet avfall skal kastes i henhold til institusjonens retningslinjer og lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland
Tlf.: +49 89 89 3119 22

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2015

Dato for siste fornyelse: 24. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lanseringen av Zalviso i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) samtykke i innhold og form i opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmåter og alle andre sider ved programmet, med nasjonale kompetente myndigheter.

Etter samtaler og samtykke med nasjonale kompetente myndigheter, må MAH sørge for at alt helsepersonell som er forventet å forskrive Zalviso gjennom et informasjonsbrev er informert om å ha tilgang til / være i besittelse av følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg

- Opplæringsmaterieil for helsepersonell

Opplæringsmaterieilet må inneholde følgende nøkkelementer:

- Informasjon om indikasjon og hvordan velge pasienter på riktig måte;
- Bruk av Zalviso i henhold til retningslinjene i preparatomtalen for å sikre korrekt bruk og minimalisere risiko.

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG for 1, 10 og 20 sylinderrampuller

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram
sufentanil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 15 mikrogram sufentanil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje FCF-aluminiumlakk (E110), inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 sylinderrampulle med 40 sublingvaltabletter
10 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver
20 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal kun brukes med Zalviso administreringsenhet.
Plasseres øyeblikkelig i Zalviso administreringsenhet etter at den er tatt ut av doseposen.
Tabletten skal ikke knuses, tygges eller svelges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1042/001 1 sylinderrampulle med 40 sublingvaltabletter
EU/1/15/1042/002 10 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver
EU/1/15/1042/003 20 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG, DEL AV EN MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram
sufentanil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 15 mikrogram sufentanil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje FCF-aluminiumlakk (E110), inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

800 sublingvaltabletter (20 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver). Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal kun brukes med Zalviso administreringsenhet.
Plasseres øyeblikkelig i Zalviso administreringsenhet etter at den er tatt ut av doseposen.
Tabletten skal ikke knuses, tygges eller svelges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERETIKETT (MED BLUE BOX) KUN MULTIPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram
sufentanil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 15 mikrogram sufentanil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje FCF-aluminiumlakk (E110), inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 1600 sublingvaltabletter [40 (2 pakninger med 20) sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver]

Multipakning: 2400 sublingvaltabletter [60 (3 pakninger med 20) sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver]

Multipakning: 4000 sublingvaltabletter [100 (5 pakninger med 20) sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver]

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Sublingval bruk.

Skal kun brukes med Zalviso administreringsenhet.

Plasseres øyeblikkelig i Zalviso administreringsenhet etter at den er tatt ut av doseposen.

Tabletten skal ikke knuses, tygges eller svelges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1042/004 2 x 20 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver
EU/1/15/1042/005 3 x 20 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver
EU/1/15/1042/006 5 x 20 sylinderrampuller med 40 sublingvaltabletter hver

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DOSEPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram
sufentanil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 15 mikrogram sufentanil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje FCF-aluminiumlakk (E110), inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 sylindrampulle med 40 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal kun brukes med Zalviso administreringsenhet.
Plasseres øyeblikkelig i Zalviso administreringsenhet etter at den er tatt ut av doseposen.
Tabletten skal ikke knuses, tygges eller svelges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
EXP, se side 1
EXP, se baksiden

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot
Lot se side 1
Lot se baksiden

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

SYLINDERAMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram
sufentanil
Sublingval bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 sublingvaltabletter

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zalviso sublingvaltabletter 15 mikrogram sufentanil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zalviso er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zalviso
3. Hvordan du bruker Zalviso
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zalviso
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zalviso er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Zalviso er sufentanil, som tilhører en gruppe sterke, smertestillende legemidler kalt opioider.

Zalviso brukes også til behandling av akutt moderat til alvorlig smerte etter operasjon hos voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Zalviso

Bruk ikke Zalviso:

- dersom du er allergisk overfor sufentanil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du opplever alvorlige pusteproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Zalviso sublingvaltabletter.

Informér lege eller sykepleier før du starter behandling dersom du:

- har en tilstand som påvirker åndedrettet ditt (som astma, hvesing eller kortpustethet). Under behandling vil legen eller sykepleieren kontrollere åndedrettet ditt, siden Zalviso kan påvirke åndedrettet;
- har hatt hodeskade eller hjernesvulst;
- har hjerte- og sirkulasjonsproblemer, spesielt langsom hjerterefrekvens, uregelmessige hjerteslag, lavt blodvolum eller lavt blodtrykk;
- har moderate til alvorlige leverproblemer eller alvorlige nyreproblemer, siden disse organene har en effekt på hvordan kroppen din bryter ned og eliminerer legemidlet;
- tidligere har misbrukt medisiner eller alkohol;
- regelmessig bruker et forskrevet opioid legemiddel (f.eks. kodein, fentanyl, hydromorfon, oksykodon);
- har unormalt langsomme tarmbevegelser;
- har en sykdom i galleblæren eller bukspyttkjertelen.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Zalviso inneholder et virkestoff som tilhører opioidgruppen. Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, for eksempel sentral søvnapné (svak pust / pustestopp under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet).

Risikoen for å oppleve sentral søvnapné avhenger av dosen av opioider. Legen din kan vurdere å redusere den totale dosen av opioider hvis du opplever sentral søvnapné.

Bruk av Zalviso hos barn og ungdom

Zalviso bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Zalviso

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du informerer legen dersom du tar noen av følgende legemidler:

- Legemidler som kan ha en effekt på måten kroppen din bryter ned Zalviso på, f.eks. ketokonazol, som brukes ved behandling av soppinfeksjoner.
- Legemidler mot angst, beroligende midler eller andre opioide legemidler, siden disse kan øke risikoen for alvorlige åndedrettsproblemer.
- Legemidler til behandling av depresjon, kjent som Monoamino-oksidasehemmere (MAO-hemmere). Disse legemidlene må ikke tas i 2 uker før eller samtidig med Zalviso.
- Legemidler til behandling av depresjon, kjent som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-preparater). Samtidig bruk av disse legemidlene og Zalviso er ikke anbefalt.
- Andre legemidler som også tas sublingvalt (legemidler som plasseres under tungen, hvor de løses opp), eller legemidler som fortynnes eller har effekt i munnen (f.eks. nystatin, en væske eller pastiller som du har i munnen for å behandle soppinfeksjoner) siden effekten på Zalviso ikke har blitt undersøkt.

Samtidig bruk av Zalviso og beroligende legemidler, som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for dødsighet, pustevansker (respirasjonsdepresjon) og koma. Dette kan være livstruende. På grunn av dette bør samtidig bruk kun vurderes der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom legen sier du skal ta Zalviso sammen med beroligende legemidler, bør varighet ved den samtidige bruken begrense av legen.

Du må fortelle legen din om alle beroligende legemidler du tar, og følg legens anbefalte dosering nøye. Det kan være nyttig å gjøre venner eller familie oppmerksom på tegn og symptomer nevnt over. Kontakt legen din dersom du opplever noen av disse symptomer.

Zalviso sammen med alkohol

Ikke innta alkohol ved bruk av Zalviso. Det kan øke risikoen for alvorlige åndedrettsproblemer.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Zalviso bør ikke brukes under graviditet eller hvis du er en fruktbar kvinne som ikke bruker prevensjon.

Sufentanil skiller ut i morsmelk og kan gi bivirkninger hos barn som ammes. Amming er ikke anbefalt ved bruk av Zalviso.

Kjøring og bruk av maskiner

Zalviso påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner siden det kan medføre søvnhet, svimmelhet eller synsforstyrrelse. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever noen av disse symptomene under eller etter behandling med Zalviso. Du bør kun kjøre eller bruke maskiner hvis det har gått tilstrekkelig med tid etter den siste behandlingen din med Zalviso.

Zalviso inneholder paraoransje FCF-aluminiumslakk (E110)

Zalviso inneholder fargestoffet paraoransje FCF-aluminiumslakk (E110), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

Zalviso inneholder natrium

Zalviso inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Zalviso

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Sublingvaltablettene skal inntas ved bruk av Zalviso administreringsenhet, som er et system som leverer en enkeltdose ved aktivering.

Før du begynner med Zalviso, vil legen eller sykepleieren vise deg hvordan du skal bruke Zalviso administreringsenhet. Da kan du ta en tablett etter behov for å lindre smerten. Følg instruksjonene nøye. Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du ikke forstår instruksjonene helt eller er usikker på hvordan administreringsenheten skal håndteres.

Etter å ha tatt en dose vil du ikke ha mulighet til å frigi en ny dose på 20 minutter, og du vil ikke ha mulighet til å ta mer enn 3 doser i løpet av 1 time.

Enheten vil fungere i 3 døgn (72 timer), som også er den maksimalt anbefalte varigheten av behandlingen din.

Zalviso legges under tungen ved bruk av Zalviso administreringsenhet. Du kan kontrollere behandlingen din og bør bare aktivere enheten når du har behov for smertelindring.

Tablettene løses opp under tungen og skal ikke knuses, tygges eller svelges. Du må ikke spise eller drikke og bør snakke så lite som mulig i 10 minutter etter hver dose.

Zalviso skal kun administreres i sykehusregi. Det forskrives kun av leger som har erfaring med bruk av sterke smertestillende midler som Zalviso og som kjenner de effektene det kan ha på deg, spesielt på åndedrettet (se «Advarsler og forsiktighetsregler» ovenfor).

Ikke bruk enheten dersom noen av delene er synlig skadet.

Etter behandling vil medisinsk personell ta Zalviso administreringsenhet og kaste eventuelle ubrukte tabletter. Enheten er fremstilt så du ikke vil kunne åpne den.

Dersom du tar for mye av Zalviso

Administreringsenheten lar deg vente i 20 minutter mellom dosene for å hindre at du tar flere Zalviso sublingvaltabletter enn du skal. Symptomer på overdose omfatter imidlertid alvorlige åndedrettsproblemer som langsom og grunn pust, tap av bevissthet, ekstremt lavt blodtrykk, kollaps og muskelstivhet. Informer øyeblikkelig lege eller sykepleier dersom noe av dette begynner å utvikle seg.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene er alvorlige åndedrettsproblemer, som langsom og grunn pust, som til og med kan føre til pustestans eller manglende evne til å puste.

Stopp å ta Zalviso dersom du opplever noen av bivirkningene ovenfor og kontakt øyeblikkelig lege eller sykepleier.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter): kvalme, oppkast, feber.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):

forvirring, svimmelhet, hodepine, døsighet, økt hjerterefreknens, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, forstoppelse, fordøyelsesforstyrrelser, kløe i huden, ufrivillige muskelkramper, muskelrykninger, problemer med vannlating.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter): allergiske reaksjoner, mangel på interesse eller emosjoner, nervøsitet, søvnighet, unormal følelse i huden, problemer med koordinering av bevegelser, muskelsammentrekninger, forsterkede reflekser, synsforstyrrelser, redusert hjerterefreknens, tørr munn, overdreven svetting, utslett, tørr hud, frysninger, svakhet.

Hyppighet ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), konvulsjon (kramper), koma, små pupiller, rødhet i huden, abstinenssyndrom.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zalviso

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter EXP.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zalviso

- Virkestoff er sufentanil. Hver sublingvaltablett inneholder 15 mikrogram sufentanil (som sitrat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), kalsiumhydrogenfosfat, hypromellose, krysskarmellosenatrium, stearinsyre, magnesiumstearat, paraoransje FCF-aluminiumslakk (E110) (se pkt. 2. «Hva du må vite før du bruker Zalviso»).

Hvordan Zalviso ser ut og innholdet i pakningen

Zalviso sublingvaltabletter er oransje, flate tabletter med avrundede kanter. Sublingvaltablettene har en diameter på 3 mm.

Sublingvaltablettene leveres i sylinderrampuller; hver sylinderrampulle inneholder 40 sublingvaltabletter. En sylinderrampulle er pakket i en dosepose som inneholder en oksygen-absorbator.

Zalviso sublingvaltabletter er tilgjengelige i pakningsstørrelser på 1, 10 og 20 sylinderrampuller og i flerpakninger som inneholder 40 (2 pakninger med 20), 60 (3 pakninger med 20) og 100 (5 pakninger

med 20) sylinderrampuller, tilsvarende henholdsvis 40, 400, 800, 1600, 2400 og 4000 sublingvaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstr. 35

80339 München

Tyskland

Tlf.: +49 - 89-893 119 22

Faks: +49 - 89-893 119 20

E-post: edgar.fenzl@fgk-rs.com

Tilvirker

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Tyskland

Tel.: +49-241-569-0

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse