

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contém 15 microgramas de sufentanilo (sob a forma de citrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido sublingual contém 0,074 mg de laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110).

Cada comprimido sublingual contém 0,013 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido sublingual.

Zalviso comprimidos sublinguais são comprimidos de cor laranja de 3 mm de diâmetro, com faces achatadas, com arestas arredondadas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zalviso está indicado para o controlo da dor pós-operatória aguda moderada a intensa em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Zalviso destina-se a ser administrado apenas em ambiente hospitalar. Zalviso deve ser prescrito apenas por médicos que tenham experiência na gestão de terapêutica com opióides, principalmente de reações adversas a opióides, tais como a depressão respiratória (ver secção 4.4).

Posologia

Os comprimidos sublinguais de Zalviso destinam-se a ser autoadministrados pelo doente como resposta à dor, utilizando o dispositivo de administração de Zalviso. O dispositivo de administração de Zalviso está concebido para dispensar um único comprimido sublingual de 15 microgramas de sufentanilo, de forma controlada pelo doente e conforme a sua necessidade, com um mínimo de 20 minutos (período de bloqueio) entre doses, ao longo de um período de até 72 horas, que é a duração máxima recomendada de tratamento. Ver a secção “Modo de administração”.

Idosos

Não foram realizados estudo de população especial em doentes idosos utilizando comprimidos sublinguais de sufentanilo. Nos ensaios clínicos aproximadamente 30% dos doentes incluídos tinham entre 65 a 75 anos de idade. A segurança e a eficácia nos doentes idosos foi semelhante à observada em adultos jovens (ver secção 5.2).

Compromisso hepático ou renal

Não foram realizados estudos de população especial em doentes com compromisso hepático ou renal utilizando comprimidos sublinguais de sufentanilo. Existem apenas dados limitados quanto à utilização de sufentanilo nestes doentes. Zalviso deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado a grave ou compromisso renal grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Zalviso em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para utilização por via sublingual.

Os comprimidos sublinguais de Zalviso destinam-se a ser autoadministrados utilizando o dispositivo de administração de Zalviso, que apenas deve ser acionado pelo doente como resposta à dor (ver secção 6.6).

O comprimido sublingual dispensado deverá ser dissolvido debaixo da língua e não deve ser esmagado, mastigado ou engolido. Os doentes não deverão comer ou beber, e deverão evitar falar durante 10 minutos após a toma de cada dose de Zalviso.

A quantidade máxima de sufentanilo sublingual que pode ser administrada através do dispositivo de administração de Zalviso ao longo de uma hora é de 45 microgramas (3 doses).

Em caso de utilização máxima repetida por parte do doente, um cartucho durará um período de 13 horas e 20 minutos. Caso seja necessário, poderão ser utilizados cartuchos adicionais de Zalviso.

Para instruções, antes da administração, acerca da configuração e manuseamento do dispositivo de administração de Zalviso, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão respiratória significativa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Depressão respiratória

O sufentanilo pode causar depressão respiratória, cujo grau/gravidade está relacionado com a dose. Os efeitos respiratórios de sufentanilo devem ser avaliados por monitorização clínica, por ex. frequência respiratória, nível de sedação e saturação de oxigénio. Os doentes com maior risco são os doentes com insuficiência respiratória ou diminuição da reserva respiratória. A depressão respiratória causada por sufentanilo pode ser revertida por antagonistas opióides. A administração repetida de antagonistas poderá ser necessária, uma vez que a duração da depressão respiratória poderá exceder a duração do efeito do antagonista (ver secção 4.9).

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Pressão intracraniana

Sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ser especialmente sensíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO₂, tais como os doentes que apresentam sinais de hipertensão intracraniana aumentada ou perturbação da consciência. Sufentanilo pode mascarar a evolução clínica dos doentes com lesões cerebrais. Sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com tumores cerebrais.

Efeitos cardiovasculares

Sufentanilo pode causar bradicardia. Assim, este deve ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias anteriores ou pré-existentes.

Sufentanilo pode causar hipotensão, em especial em doentes com hipovolémia. Deverão ser tomadas medidas adequadas para manter a tensão arterial estável.

Compromisso da função hepática ou renal

Sufentanilo é principalmente metabolizado no fígado e excretado na urina e nas fezes. A duração da atividade poderá ser prolongada nos doentes com compromisso hepático ou renal grave. Existem apenas dados limitados quanto à utilização de Zalviso nestes doentes. Os doentes com compromisso hepático moderado a grave ou compromisso renal grave deverão ser cuidadosamente monitorizados para a deteção de sintomas de sobredosagem de sufentanilo (ver secção 4.9).

Potencial de abuso e tolerância

Sufentanilo tem potencial para abuso. Este fato deverá ser tido em consideração ao prescrever ou administrar sufentanilo, em situações em que existam receios de risco acrescido de mau uso, abuso ou uso recreativo.

Os doentes em tratamento crónico com opióides ou com uma história de abuso de opióides poderão necessitar de doses analgésicas superiores às que o dispositivo de administração de Zalviso pode dispensar.

Efeitos gastrointestinais

Sufentanilo, como agonista dos recetores opióides μ , pode retardar a motilidade gastrointestinal. Assim, Zalviso deverá ser utilizado com precaução em doentes com risco de sofrerem de íleo paralítico.

Sufentanilo, como agonista dos recetores opióides μ , pode causar espasmo do esfíncter de Oddi. Assim, Zalviso deverá ser utilizado com precaução em doentes com doenças do trato biliar, incluindo pancreatite aguda.

Risco derivado da utilização concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas

A utilização concomitante de Zalviso e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante destes medicamentos sedativos deve reservar-se aos doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada uma decisão no sentido de prescrever Zalviso concomitantemente com medicamentos sedativos, a duração do tratamento concomitante deve ser o mais curta possível.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se vivamente informar os doentes e os seus cuidadores para estarem atentos a estes sintomas (ver secção 4.5)

Outros

Antes da utilização, o profissional de saúde deve assegurar-se que os doentes foram devidamente instruídos acerca de como utilizarem o dispositivo de administração de Zalviso, para a autoadministração de comprimidos conforme necessário para gestão da sua dor no pós-operatório. Apenas devem utilizar Zalviso os doentes que forem capazes de compreender e seguir as instruções para utilizarem o dispositivo de administração. O profissional de saúde deve ter em consideração a capacidade (por ex. visual ou cognitiva) do doente para utilizar o dispositivo adequadamente.

Excipientes

Zalviso comprimidos sublinguais contêm o corante azóico laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), que pode causar reações alérgicas.

Zalviso comprimidos sublinguais contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, são praticamente «isentos de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação com a enzima 3A4 do citocromo P450

O sufentanilo é metabolizado principalmente pela enzima humana 3A4 do citocromo P450. O cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, pode aumentar de forma significativa a exposição sistémica ao sufentanilo sublingual (aumento de 19% dos níveis plasmáticos máximos (C_{max}), aumento de 77% da exposição geral à substância ativa (AUC)) e prolongar em 41% o tempo necessário para atingir a concentração máxima. Não se podem excluir efeitos semelhantes com outros inibidores potentes da CYP3A4 (por ex. itraconazol, ritonavir). Qualquer alteração na eficácia/tolerabilidade associada à exposição aumentada seria compensada, na prática, por uma alteração da frequência de administração (ver secção 4.2).

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

A utilização concomitante de depressores do SNC, incluindo barbitúricos, neuroléticos ou outros opióides, gases halogenados ou outros depressores do SNC (por ex. álcool) pode potenciar a depressão respiratória.

Medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas

A utilização concomitante de Zalviso e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor do SNC aditivo. A duração da utilização concomitante devem ser limitada (ver secção 4.4).

Agentes serotoninérgicos

A co-administração de sufentanilo com um agente serotoninérgico, tais como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs), ou Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAOs), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma situação potencialmente com risco de vida. Os Inibidores da Monoamino-Oxidase não devem ser tomados nas 2 semanas anteriores ou ao mesmo tempo que a toma de Zalviso.

Outros

A interação com outros produtos administrados por via sublingual ou produtos destinados a diluir/estabilizar um efeito na cavidade oral não foram avaliados, e a sua administração simultânea deverá ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de sufentanilo durante a gravidez no ser humano para avaliar os seus potenciais efeitos prejudiciais. Não existem quaisquer indicações até ao momento de que o uso de sufentanilo durante a gravidez aumente o risco de anomalias congénitas.

O sufentanilo atravessa a placenta.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Zalviso não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Quando administrado por via intravenosa, o sufentanilo é excretado no leite humano; por esse motivo, recomenda-se precaução quando Zalviso é administrado a mulheres a amamentar. A amamentação não é recomendada quando o sufentanilo é administrado, devido ao risco de efeitos opióides ou toxicidade para os recém-nascidos/lactentes a serem amamentados (ver secção 4.9).

Fertilidade

Não existem quaisquer dados sobre os efeitos de sufentanilo na fertilidade na mulher ou no homem.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de sufentanilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Os doentes que sintam sonolência, tonturas ou perturbações visuais devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas enquanto estiverem a tomar ou após terem tomado Zalviso. Os doentes devem apenas conduzir e utilizar máquinas se tiver passado tempo suficiente após a última administração de Zalviso.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais grave de sufentanilo é a depressão respiratória, causando potencialmente apneia e paragem respiratória (ver secção 4.4).

Com base nos dados de segurança combinados destes estudos clínicos, as náuseas e os vómitos foram as reações adversas mais frequentemente notificadas (frequência $\geq 1/10$).

Tabela de reações adversas

As reações adversas identificadas tanto nos estudos clínicos como na experiência pós-comercialização com outros medicamentos contendo sufentanilo estão resumidas na tabela seguinte. As frequências são definidas como:

Muito frequente	$\geq 1/10$
Frequente	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Pouco frequente	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Raros	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Muito raros	$< 1/10.000$
Desconhecido	não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade*	Choque anafilático
Perturbações do foro psiquiátrico		Estado de confusional	Apatia* Nervosismo*	
Doenças do sistema nervoso		Tonturas Cefaleia Sedação	Sonolência Parestesia Ataxia* Distonia* Hiperreflexia*	Convulsões Coma
Afeções oculares			Perturbações visuais	Miose
Cardiopatias		Taquicardia	Bradycardia*	
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Depressão respiratória	Apneia	Paragem respiratória
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômito	Obstipação Dispepsia	Boca seca	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido	Hiperidrose Erupção cutânea Xerose cutânea*	Eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares involuntários Fasciculação e fibrilhação muscular*		
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia		Arrepios Astenia	Síndrome de privação de fármacos

* ver “Descrição de reações adversas específicas”

Descrição de reações adversas específicas

Após a utilização prolongada de outras substâncias com atividade nos recetores opióides μ , foram observados sintomas de privação após a interrupção abrupta do tratamento.

Algumas reações adversas não foram observadas nos ensaios clínicos de Zalviso. As suas frequências foram estabelecidas com base em dados resultantes da administração intravenosa de sufentanilo: frequentes – fasciculação; pouco frequentes – hipersensibilidade, apatia, nervosismo, ataxia, distonia, hiperreflexia, bradicardia e xerose cutânea.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem com sufentanilo manifesta-se como um exagero dos seus efeitos farmacológicos. Dependendo da sensibilidade individual, o quadro clínico é determinado pelo grau de depressão respiratória. Pode variar desde hipoventilação até paragem respiratória. Outros sintomas que podem ocorrer são perda de consciência, coma, choque cardiovascular e rigidez muscular.

Tratamento

O tratamento da sobredosagem deve centrar-se no tratamento dos sintomas de agonismo dos recetores opióides μ , incluindo a administração de oxigénio. Primeiramente deve ser dada atenção à obstrução das vias aéreas e à necessidade de ventilação assistida ou controlada. Em caso de depressão respiratória, deverá ser administrado um antagonista dos recetores opióides (por ex. naloxona). Porém não se excluem outras contramedidas mais diretas. Deve considerar-se que o efeito do sufentanilo pode ultrapassar a curta duração de ação do antagonista dos recetores opióides. Nesse caso, o antagonista dos recetores opióides poderá ser administrado repetidamente ou mediante perfusão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anestésicos, anestésicos opióides, código ATC: N01AH03

Mecanismo de ação

O sufentanilo é um opióide forte, sintético, com ligação altamente seletiva para os recetores opióides μ . O sufentanilo atua como um agonista total sobre os recetores opióides μ .

O sufentanilo não induz a libertação de histamina. Todos os efeitos do sufentanilo podem ser bloqueados imediatamente e completamente pela administração de um antagonista específico, tal como a naloxona.

Principais efeitos farmacodinâmicos

Analgesia

Pensa-se que a analgesia induzida pelo sufentanilo seja mediada pela ativação dos recetores opióides μ , principalmente ao nível do SNC, para alterar os processos que afetam quer a perceção quer a resposta à dor. Em seres humanos, a potência é de 7 a 10 vezes superior à do fentanilo, e 500 a 1.000 vezes superior à da morfina (por via oral). A elevada lipofilia do sufentanilo permite que este seja administrado por via sublingual e que atinja um rápido início do efeito analgésico.

Efeitos farmacodinâmicos secundários

Depressão respiratória

O sufentanilo pode causar depressão respiratória (ver secção 4.4) e suprime ainda o reflexo da tosse.

Outros efeitos sobre o SNC

Sabe-se que doses elevadas de sufentanilo administradas por via intravenosa causam rigidez muscular, provavelmente resultante de um efeito na substância nigra e no núcleo estriado. A atividade hipnótica pode ser demonstrada através de alterações no EEG.

Efeitos gastrointestinais

As concentrações plasmáticas analgésicas de sufentanilo podem provocar náuseas e vômitos pela irritação da zona de gatilho quimiorrecetora.

Os efeitos gastrointestinais do sufentanilo incluem motilidade propulsiva diminuída, secreção reduzida e tónus muscular aumentado (que pode causar espasmos) dos esfíncteres do tubo digestivo (ver secção 4.4).

Efeitos cardiovasculares

Doses baixas de sufentanilo intravenoso associadas a atividade provavelmente vagal (colinérgica) causam bradicardia ligeira e resistência vascular sistémica ligeiramente reduzida, sem diminuírem significativamente a tensão arterial (ver secção 4.4).

A estabilidade cardiovascular é também o resultado dos efeitos mínimos na pré-carga cardíaca, fluxo cardíaco e consumo de oxigénio pelo miocárdio. Não foram observados efeitos diretos do sufentanilo sobre a função do miocárdio.

Eficácia e segurança clínicas

Analgesia

A eficácia dos comprimidos sublinguais de Zalviso e do dispositivo de administração para analgesia controlada pelo doente foi demonstrada em 3 ensaios clínicos de Fase III na dor aguda pós-operatória nociceptiva e visceral (dor pós-cirúrgica decorrente de cirurgia abdominal ou ortopédica importante). 2 dos ensaios foram em dupla ocultação e controlados por placebo (Zalviso N = 430 doentes; placebo N = 161 doentes) e 1 foi um ensaio aberto, controlado com substância ativa (Zalviso N = 177 doentes, morfina N = 180 doentes).

Os doentes foram tratados utilizando o regime posológico de Zalviso de 15 microgramas de sufentanilo por via sublingual conforme necessário, com um mínimo de 20 minutos de período de bloqueio, ao longo de um período de 72 horas.

A superioridade face ao placebo foi demonstrada nos estudos controlados por placebo de Fase III para o parâmetro primário de avaliação final da soma ponderada pelo tempo da diferença de intensidade de dor desde o valor inicial ao longo de 48 horas (SPID48; $P \leq 0,001$), e os parâmetros secundários de avaliação final, a SPID ponderada pelo tempo ($P \leq 0,004$), alívio total da dor (TOTPAR; $P \leq 0,004$), e avaliação global dos doentes ($P \leq 0,007$) ao longo de 24, 48 e 72 horas. Ao fim de 48 horas, mais de metade dos participantes no grupo de Zalviso tiveram uma redução relevante da dor (30% de taxa de respondedores) nesses estudos (dor visceral 60%, dor nociceptiva 54,9%).

Uma proporção significativamente superior de doentes (78,5%) classificou o método de controlo da dor como “bom” ou “excelente” no caso do Zalviso quando comparado com o método de analgesia com morfina controlada pelo doente (65,5%) (parâmetro primário de avaliação final às 48 horas; $P = 0,007$). Em todos os 3 estudos de Fase III, os doentes relataram um alívio da dor clinicamente

significativo durante a primeira hora de tratamento com Zalviso (diferença da intensidade da dor face ao valor inicial e resposta total à dor >1 NRS). Zalviso foi ainda considerado como sendo mais fácil de utilizar pelos profissionais de saúde ($P = 0,017$).

Tal como demonstrado no ensaio com controlo ativo, o intervalo de tempo médio entre a administração de doses de Zalviso teve aproximadamente o dobro da duração quando comparado com a analgesia intravenosa com morfina controlada pelo doente (aproximadamente 80 minutos, comparado a aproximadamente 45 minutos), ao longo das primeiras 48 horas.

Os doentes que foram tratados com Zalviso entre 48 horas e 72 horas nos três ensaios clínicos controlados utilizaram uma grande variedade das 216 doses disponíveis, com uma média de 49 doses/doente (intervalo de 8-153 doses), tendo a maioria dos doentes (69,7%) utilizado entre 24 e 72 doses.

Depressão respiratória

As doses analgésicas de Zalviso resultaram em efeitos depressores respiratórios nalguns doentes, no decorrer dos ensaios clínicos. No estudo de Fase III controlado com substância ativa, a magnitude da diminuição da saturação de oxigénio foi comparável entre os grupos de Zalviso e de analgesia intravenosa com morfina controlada pelo doente. Contudo, observou-se uma menor percentagem, estatisticamente significativa, de doentes que sofreram episódios de dessaturação de oxigénio após a administração de Zalviso comprimidos sublinguais (19,8%) com o dispositivo de administração, do que no grupo com morfina IV PCA (30,0%). Foi demonstrado em ensaios clínicos que o sufentanilo administrado por via intravenosa causa menor depressão respiratória quando comparado a doses equianalgésicas de fentanilo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do sufentanilo após a administração sublingual pode ser descrita por um modelo de três compartimentos com absorção de primeira ordem. Esta via de administração resulta numa maior biodisponibilidade absoluta ao evitar o metabolismo intestinal e o de primeira passagem no fígado pela enzima 3A4.

A biodisponibilidade absoluta média após uma administração sublingual única de Zalviso relativamente a uma perfusão intravenosa de 15 microgramas de sufentanilo durante um minuto foi de 59%. Isto compara-se a uma biodisponibilidade substancialmente inferior de 9% após a administração por via oral (engolido). A biodisponibilidade diminuiu para 37,6% nos ensaios clínicos durante administrações repetidas.

O estudo de administração bucal demonstrou uma biodisponibilidade aumentada de 78% quando os comprimidos foram colocados à frente dos dentes frontais inferiores.

As concentrações máximas de sufentanilo foram atingidas aproximadamente 50 minutos após uma dose única; este intervalo foi reduzido para aproximadamente 20 minutos após a administração repetida. Quando Zalviso foi administrado a cada 20 minutos, as concentrações plasmáticas no estado estacionário foram atingidas ao fim de 13 doses.

Distribuição

O volume de distribuição no compartimento central após a administração intravenosa de sufentanilo é de aproximadamente 14 litros e o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 350 litros.

Biotransformação

A biotransformação ocorre principalmente no fígado e no intestino delgado. O sufentanilo é metabolizado nos seres humanos principalmente via enzima 3A4 do citocromo P450 (ver secção 4.5). O sufentanilo é rapidamente metabolizado em vários metabolitos inativos, sendo a N-oxidação e O-desalquilação as principais vias de eliminação.

Eliminação

A depuração plasmática total após uma administração intravenosa única é de aproximadamente 917 l/min.

Aproximadamente 80% da dose de sufentanilo administrada por via intravenosa é excretada em 24 horas. Apenas 2% da dose é excretada sob a forma inalterada. A depuração não é afetada pela raça, sexo, parâmetros renais, parâmetros hepáticos, ou substratos concomitantes do CYP3A4.

Os níveis plasmáticos clinicamente relevantes são em grande parte determinados pelo tempo necessário para que a concentração plasmática de sufentanilo decresça da C_{max} para 50% da C_{max} após a descontinuação da administração (semivida sensível ao contexto ou $CST_{1/2}$), em vez de determinados pela semivida terminal. Após a administração de uma dose única, a $CST_{1/2}$ mediana foi de 2,2 horas, aumentando para um valor mediano de 2,5 h após a administração de doses múltiplas: a via de administração sublingual prolonga assim de forma substancial a duração da ação associada à administração intravenosa de sufentanilo ($CST_{1/2}$ de 0,14 horas). Foram observados valores semelhantes de $CST_{1/2}$ após a administração única ou repetida, demonstrando que existe uma duração de ação previsível ou consistente após administração de doses múltiplas do comprimido sublingual. Após a administração de uma dose única de um comprimido sublingual de sufentanilo de 15 microgramas, foram observados tempos de semivida médios em fase terminal situados no intervalo de 6 a 10 horas. Após a administração de doses múltiplas de sufentanilo foi determinado um tempo de semivida terminal mais prolongado que atingiu as 18 horas, devido a terem sido atingidas concentrações plasmáticas de sufentanilo mais elevadas após a administração repetida e à possibilidade de quantificar essas concentrações ao longo de um período de tempo mais alargado.

Populações especiais

Compromisso renal

A análise da farmacocinética populacional das concentrações plasmáticas de sufentanilo após a utilização de Zalviso em doentes e voluntários sãos (N = 700), que incluíram 75 doentes com compromisso renal moderado e 7 doentes com compromisso renal grave, não identificou a função renal como uma covariável significativa para a depuração. Contudo, devido ao número limitado de doentes com compromisso renal grave estudados, Zalviso deverá ser utilizado com precaução nesses doentes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Com base na análise da farmacocinética populacional para Zalviso em doentes e voluntários sãos (N = 700), que incluíram 13 doentes com disfunção hepática moderada e 6 doentes com disfunção hepática grave, a função hepática não foi identificada como uma covariável significativa para a depuração. Devido ao número limitado de doentes com compromisso hepático moderado a grave, poderá não ter sido detetado um potencial efeito da disfunção hepática como covariável na depuração. Dessa forma, Zalviso deverá ser utilizado com precaução nesses doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não existem dados de farmacocinética para o Zalviso em doentes pediátricos. Existem dados de farmacocinética limitados disponíveis em crianças após a administração intravenosa de sufentanilo.

Idosos

Não foram realizados estudos de população especial utilizando Zalviso em doentes idosos. Os dados de farmacocinética para administrações intravenosas de sufentanilo não revelaram diferenças relacionadas com a idade. Nos estudos de Fase 3 controlados por placebo, aproximadamente 20% dos doentes envolvidos eram idosos (≥ 75 anos de idade) e aproximadamente 30% dos doentes envolvidos tinham entre 65 e 75 anos de idade. A análise farmacocinética populacional demonstrou um efeito da idade, com uma diminuição de 27% na depuração nos doentes idosos (com mais de 65 anos de idade). Uma vez que esta diminuição relacionada com a idade é menor que a variabilidade interindividual observada de 30-40% para os parâmetros de exposição para o sufentanilo, este efeito não é considerado como tendo significado clínico, especialmente atendendo a que Zalviso é apenas utilizado “conforme necessário”.

Farmacocinética da população

Quando os doentes se autotitularam até um efeito analgésico com o Zalviso, as concentrações plasmáticas de sufentanilo foram em média de 60-100 pg/ml ao longo de dois dias de utilização, sem qualquer efeito baseado na idade ou no índice de massa corporal (IMC), ou compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado.

Doentes com IMC > 30 kg/m²

A análise farmacocinética populacional com um IMC como covariável sugere que os doentes com um IMC > 30 kg/m² requerem uma administração de dose mais frequente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Foi demonstrado que o sufentanilo induz efeitos semelhantes aos dos opióides numa variedade de animais de laboratório (cães, ratos, cobaias, hamsters), em doses superiores às que induzem analgesia, e em dois estudos de dose repetida com comprimidos sublinguais de sufentanilo administrados por via bucal em hamsters Sírios.

Toxicidade reprodutiva

O sufentanilo não foi teratogénico em ratos e coelhos. O sufentanilo causou mortalidade embrionária em ratos e coelhos tratados durante 10-30 dias, ao longo da gestação, com 2,5 vezes a dose máxima no ser humano, por administração intravenosa. O efeito de mortalidade embrionária foi considerado secundário à toxicidade para a progenitora.

Não foram observados efeitos negativos num outro estudo em ratos tratados com 20 vezes a dose máxima no ser humano durante o período da organogénese. Os efeitos pré-clínicos foram apenas observados após administrações de níveis significativamente acima da dose máxima no ser humano, sendo assim de reduzida relevância para a utilização clínica.

Mutagenicidade

O teste de Ames não revelou qualquer atividade mutagénica do sufentanilo. No teste de micronúcleo em ratos fêmea, doses intravenosas únicas tão elevadas como 80 µg/kg (aproximadamente 2,5 vezes a dose máxima intravenosa no ser humano) não produziram quaisquer mutações estruturais nos cromossomas.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com sufentanilo.

Tolerância local

Foram realizados dois estudos de tolerância local na bolsa bucal de hamsters, com comprimidos sublinguais de sufentanilo. Concluiu-se a partir destes estudos que Zalviso comprimidos sublinguais não tem ou apresenta um potencial mínimo para irritação local.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Hidrogenofosfato de cálcio
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Ácido esteárico
Estearato de magnésio
Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Zalviso é apresentado num cartucho de policarbonato, contendo 40 comprimidos sublinguais, embalado numa saqueta de película de poliéster/polietileno de baixa densidade/folha de alumínio/polietileno de baixa densidade, com um absorvente de oxigénio. Zalviso está disponível em embalagens de 1, 10 e 20 cartuchos, e em embalagens múltiplas contendo 40 (2 embalagens de 20), 60 (3 embalagens de 20) e 100 (5 embalagens de 20) cartuchos, equivalentes a 40, 400, 800, 1.600, 2.400 e 4.000 comprimidos sublinguais, respetivamente. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para assegurar o funcionamento adequado deste sistema, o cartucho deve apenas ser utilizado com o dispositivo de administração de Zalviso, que consiste num dispositivo de controlo e num doseador. Após a remoção da saqueta, o cartucho deve ser imediatamente colocado no dispositivo de administração de Zalviso.

O dispositivo deverá ser utilizado conforme recomendado nas informações fornecidas pelo fabricante do dispositivo.

As instruções para a configuração do dispositivo de administração de Zalviso, por um profissional de saúde, deverão ser cuidadosamente seguidas.

O dispositivo de administração de Zalviso não deverá ser utilizado se qualquer um dos seus componentes estiver visivelmente danificado.

O dispositivo de administração de Zalviso completamente carregado funcionará durante um período de até 72 horas, sem necessidade de o recarregar.

Após a descontinuação do tratamento, o profissional de saúde terá de remover o cartucho do dispositivo. Quaisquer cartuchos não utilizados e/ou não completamente vazios terão de ser eliminados pelo profissional de saúde de acordo com a legislação e os requisitos locais para a destruição de substâncias controladas. Qualquer outro material residual deve ser eliminado de acordo com as políticas institucionais e requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemanha
Tel.: +49 89 89 3119 22

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2015
Data da última renovação: 24 de setembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes da comercialização de Zalviso em cada Estado-membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) terá de acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

No seguimento de discussão e acordo com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado-membro em que Zalviso seja comercializado, o TAIM assegurar-se-á de que todos os

profissionais de saúde que se preveja virem a prescrever Zalviso sejam informados através de uma carta informativa que dê acesso aos seguintes elementos ou que os forneça:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo
- Materiais educacionais para os profissionais de saúde

Os materiais educacionais deverão conter as seguintes mensagens-chave:

- Informar sobre a indicação e a forma de selecionar devidamente os doentes;
- Utilizar Zalviso de acordo com as orientações do RCM para assegurar o uso apropriado e minimizar os riscos.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DE CARTÃO para 1, 10 e 20 cartuchos****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais
sufentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 15 microgramas de sufentanilo (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), contém sódio. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 cartucho de 40 comprimidos sublinguais
10 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada
20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Para utilização apenas com o dispositivo de administração de Zalviso.
Após remoção da saqueta colocar imediatamente no dispositivo de administração de Zalviso.
Não esmagar, mastigar ou engolir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantê-lo fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1042/001 1 cartucho de 40 comprimidos sublinguais
EU/1/15/1042/002 10 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada
EU/1/15/1042/003 20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

COMPONENTE INTERMÉDIO EM CARTÃO DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM A BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais
sufentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 15 microgramas de sufentanilo (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), contém sódio. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

800 comprimidos sublinguais (20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada). Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Para utilização apenas com o dispositivo de administração de Zalviso.
Após remoção da saqueta colocar imediatamente no dispositivo de administração de Zalviso.
Não esmagar, mastigar ou engolir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantê-lo fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR (COM "BLUE BOX")
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais
sufentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 15 microgramas de sufentanilo (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), contém sódio. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 1.600 comprimidos sublinguais [40 (2 embalagens de 20) cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada].

Embalagem múltipla: 2.400 comprimidos sublinguais [60 (3 embalagens de 20) cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada].

Embalagem múltipla: 4.000 comprimidos sublinguais [100 (5 embalagens de 20) cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada].

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via sublingual.

Para utilização apenas com o dispositivo de administração de Zalviso.

Após remoção da saqueta colocar imediatamente no dispositivo de administração de Zalviso.

Não esmagar, mastigar ou engolir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1042/004 2 x 20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada
EU/1/15/1042/005 3 x 20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada
EU/1/15/1042/006 5 x 20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguais cada

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais
sufentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 15 microgramas de sufentanilo (sob a forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), contém sódio. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 cartucho de 40 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Para utilização apenas com o dispositivo de administração de Zalviso.
Após remoção da saqueta colocar imediatamente no dispositivo de administração de Zalviso.
Não esmagar, mastigar ou engolir o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
EXP ver página 1
EXP ver verso

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot
Lot ver página 1
Lot ver verso

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais
sufentanilo
Via sublingual

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 comprimidos sublinguais

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Zalviso 15 microgramas comprimidos sublinguais Sufentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zalviso e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zalviso
3. Como tomar Zalviso
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zalviso
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zalviso e para que é utilizado

A substância ativa de Zalviso é o sufentanilo, que pertence a um grupo de analgésicos fortes chamados opióides.

Zalviso é utilizado em adultos para o tratamento de dor aguda moderada a intensa, após uma operação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zalviso

Não tome Zalviso:

- se tem alergia ao sufentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver problemas respiratórios graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Zalviso.

Informe o seu médico ou enfermeiro antes do tratamento se:

- sofrer de qualquer doença que afete a sua respiração (tal como asma, pieira ou falta de ar). Uma vez que Zalviso pode afetar a respiração, o seu médico ou enfermeiro irão verificar a sua respiração durante o tratamento.
- tiver um ferimento na cabeça ou um tumor cerebral
- tiver problemas com o seu coração e circulação, especialmente se tiver uma frequência cardíaca lenta, batimentos cardíacos irregulares, baixo volume de sangue ou tensão arterial baixa
- tiver problemas moderado a graves no fígado ou problemas graves nos rins, uma vez que estes órgãos interferem no modo como o seu corpo degrada e elimina o medicamento
- tiver um historial de abuso de medicamentos ou álcool
- lhe for receitado de forma regular um medicamento opióide (p. ex. codeína, fentanilo, hidromorfona, oxicodona)
- tiver movimentos intestinais anormalmente lentos
- tiver uma doença da vesícula biliar ou do pâncreas

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Zalviso contém uma substância ativa que pertence ao grupo dos opioides. Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, por exemplo, apneia central do sono (respiração superficial/interrupção da respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue).

O risco de sofrer de apneia central do sono depende da dose de opioides. Se sofrer de apneia central do sono, o seu médico pode considerar reduzir a sua dose total de opioides .

Crianças e adolescentes

Zalviso não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Zalviso

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Principalmente, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes:

- Quaisquer medicamentos que possam ter um efeito na forma como o seu corpo degrada Zalviso, por ex. cetoconazol, que é utilizado para o tratamento de infeções fúngicas.
- Quaisquer medicamentos para tratar ansiedade, tranquilizantes ou outros medicamentos opióides, uma vez que estes podem aumentar o risco de problemas respiratórios graves.
- Medicamentos para o tratamento da depressão conhecidos como Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAOs). Estes medicamentos não devem ser tomados nas 2 semanas anteriores ou ao mesmo tempo que a toma de Zalviso.
- Medicamentos para o tratamento da depressão conhecidos como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotoninas (ISRSs) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs). Não é recomendado utilizar estes medicamentos ao mesmo tempo que Zalviso.
- Outros medicamentos que também sejam tomados por via sublingual (medicamentos que são colocados debaixo da língua, onde se dissolvem), ou medicamentos que se diluem ou atuam na boca (p. ex. nistatina, um líquido ou pastilhas que mantêm na boca para tratar infeções fúngicas), uma vez que o efeito sobre Zalviso não foi estudado.

O uso concomitante de Zalviso e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou fármacos relacionados aumenta o risco de sonolência, dificuldades em respirar (depressão respiratória), coma e pode ser fatal. Por este motivo, o uso concomitante apenas deve ser considerada quando não são possíveis outras opções de tratamento.

Contudo, se o seu médico prescreveu Zalviso juntamente com medicamentos sedativos, a duração do tratamento concomitante devem ser limitados pelo seu médico.

Informe, por favor, o seu médico sobre todos os medicamentos sedativos que está a tomar e siga rigorosamente as recomendações posológicas do médico. Pode ser útil informar os amigos e familiares para estarem atentos aos sinais e sintomas acima referidos. Fale com o seu médico se tiver esses sintomas.

Zalviso com álcool

Não beba álcool enquanto tomar Zalviso. Porque pode aumentar o risco de sofrer problemas respiratórios graves.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Zalviso não deve ser utilizado durante a gravidez ou numa mulher com potencial de engravidar e que não esteja a utilizar métodos contraceptivos.

O sufentanilo passa para o leite materno e pode causar efeitos secundários na criança amamentada. A amamentação não é recomendada quando tomar Zalviso.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zalviso afeta a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que pode causar sonolência, tonturas ou perturbações visuais. Não deverá conduzir ou utilizar máquinas caso sinta qualquer um destes sintomas enquanto estiver a ser tratado com Zalviso. Deverá apenas conduzir e utilizar máquinas se tiver passado tempo suficiente após a sua última dose de Zalviso.

Zalviso contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110).

Zalviso contém o corante laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), que pode causar reações alérgicas.

Zalviso contém sódio

Zalviso contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Zalviso

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Os comprimidos sublinguais são tomados utilizando um dispositivo de administração de Zalviso, que é um sistema que disponibiliza uma dose única quando é ativado.

Antes de começar a tomar Zalviso, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como utilizar o dispositivo de administração de Zalviso. Será então capaz de tomar um comprimido conforme sentir necessidade, para alívio da sua dor. Siga as instruções cuidadosamente. Fale com o seu médico ou enfermeiro caso não tenha compreendido totalmente as instruções ou tenha dúvidas acerca do manuseamento correto do dispositivo de administração.

Após receber uma dose, não lhe será possível administrar outra dose durante 20 minutos, e não lhe será possível tomar mais do que 3 doses numa hora.

O dispositivo funcionará durante 3 dias (72 horas), que é igualmente a duração máxima recomendada do seu tratamento.

Zalviso é colocado debaixo da língua utilizando o dispositivo de administração de Zalviso. Poderá controlar o seu tratamento e deverá ativar o dispositivo apenas quando necessitar de aliviar a dor.

Os comprimidos dissolvem-se debaixo da língua e não devem ser esmagados, mastigados ou engolidos. Não deve comer ou beber, e deve evitar falar durante 10 minutos após cada dose.

Zalviso destina-se a ser administrado apenas em meio hospitalar. O medicamento é receitado apenas por médicos experientes na utilização de analgésicos fortes, tais como Zalviso, e que conhecem os efeitos que este medicamento lhe pode causar, principalmente sobre a sua respiração (ver “Advertências e precauções” acima).

Não utilize o dispositivo caso qualquer um dos seus componentes esteja visivelmente danificado.

Após o seu tratamento, a equipa médica irá recolher o dispositivo de administração de Zalviso e eliminar devidamente quaisquer comprimidos por utilizar. O dispositivo foi construído de modo a que não seja capaz de o abrir.

Se tomar mais Zalviso do que deveria

O dispositivo de administração irá fazê-lo esperar 20 minutos entre cada dose para o impedir de tomar mais Zalviso do que deveria. Contudo, os sintomas de sobredosagem incluem problemas respiratórios graves, tais como respiração lenta e superficial, perda de consciência, tensão arterial extremamente baixa, colapso e rigidez muscular. Caso estes sintomas se comecem a desenvolver, informe imediatamente um médico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais graves são problemas respiratórios graves, tais como respiração lenta e superficial, que pode mesmo levar à paragem respiratória ou à incapacidade de respirar. Caso sinta qualquer um dos efeitos secundários acima mencionados, pare de tomar Zalviso e informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): náuseas, vômitos, febre.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): confusão, tonturas, dor de cabeça, sonolência, aumento da frequência cardíaca, tensão arterial alta, tensão arterial baixa, prisão de ventre, indigestão, comichão na pele, câibras musculares involuntárias, contrações musculares involuntárias, dificuldade em urinar.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): reações alérgicas, falta de interesse ou emoção, nervosismo, sonolência, sensação anormal na pele, problemas com a coordenação de movimentos musculares, contrações musculares, reflexos exagerados, perturbações da visão, diminuição da frequência cardíaca, boca seca, transpiração excessiva, erupção cutânea, pele seca, arrepios, fraqueza.

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): reações alérgicas graves (choque anafilático), convulsões (ataques epiléticos), coma, pequeno tamanho das pupilas, vermelhidão da pele, síndrome de abstinência.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zalviso

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta após EXP.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte à equipa médica como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zalviso

- A substância ativa é o sufentanilo. Cada comprimido sublingual contém 15 microgramas de sufentanilo (sob a forma de citrato).
- Os outros componentes são manitol (E421), hidrogenofosfato de cálcio, hipromelose, croscarmelose sódica, ácido esteárico, estearato de magnésio, laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110) (ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Zalviso”)

Qual o aspeto de Zalviso e conteúdo da embalagem

Zalviso comprimidos sublinguais são comprimidos de cor laranja, de faces achatadas, com arestas arredondadas. Os comprimidos sublinguais têm 3 mm de diâmetro.

Os comprimidos sublinguais são fornecidos em cartuchos, cada cartucho contém 40 comprimidos sublinguais. Cada cartucho está embalado numa saqueta contendo um absorvente de oxigénio. Zalviso comprimidos sublinguais está disponível em embalagens de 1, 10 e 20 cartuchos, e em embalagens múltiplas contendo 40 (2 embalagens de 20), 60 (3 embalagens de 20) e 100 (5 embalagens de 20) cartuchos, equivalentes a 40, 400, 800, 1.600, 2.400 e 4.000 comprimidos sublinguais, respetivamente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstr. 35

80339 München

Alemanha

Tel.: +49 - 89-893 119 22

Fax: +49 - 89-893 119 20

Email: edgar.fenzl@fgk-rs.com

Fabricante

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Alemanha

Tel.: +49-241-569-0

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.