

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 15 micrograme (sub formă de citrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat sublingual conține lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110) 0,074 mg.

Fiecare comprimat sublingual conține 0,013 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual.

Comprimatele sublinguale de Zalviso cu diametrul de 3 mm sunt comprimate de culoare portocalie, cu fețe plane și margini rotunjite.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zalviso este indicat pentru abordarea terapeutică a durerii post-operatorii acute, de intensitate moderată până la severă, la pacienți adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Zalviso trebuie administrat numai în mediu spitalicesc. Zalviso trebuie prescris numai de către medici care au experiență în ceea ce privește managementul tratamentului cu opiacee, în special reacțiile adverse la opiacee, cum este deprimarea respiratorie (vezi pct. 4.4).

Doze

Comprimatele sublinguale de Zalviso sunt destinate autoadministrării de către pacient, ca răspuns la durere, utilizând dispozitivul de administrare a Zalviso. Dispozitivul de administrare a Zalviso este destinat să administreze un singur comprimat sublingual conținând sufentanil 15 micrograme, la nevoie, în baza controlului pacientului, la un interval de minim 20 de minute (interval de blocare) între doze, pe o perioadă de cel mult 72 ore, care este durata maximă recomandată a tratamentului. Vezi pct. „Mod de administrare”.

Vârștnici

Nu au fost efectuate studii la grupe speciale de pacienți privind utilizarea comprimatelor sublinguale de sufentanil la pacienți vârstnici. În studiile clinice, aproximativ 30% dintre pacienții incluși aveau vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani. Siguranța și eficacitatea la pacienți vârstnici au fost similare cu cele observate la adulții mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică sau renală

Nu au fost efectuate studii la grupe speciale de pacienți privind utilizarea comprimatelor sublinguale de sufentanil la pacienți cu insuficiență hepatică și insuficiență renală. Sunt disponibile doar date limitate privind utilizarea sufentanilului la acești pacienți. Zalviso trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă ori cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zalviso la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare sublinguală.

Zalviso comprimate sublinguale sunt destinate autoadministrării utilizând dispozitivul de administrare a Zalviso, care trebuie acționat de pacient numai ca răspuns la durere (vezi pct. 6.6):

Comprimatul sublingual eliberat trebuie dizolvat sub limbă, fără a fi zdrobit, mestecat sau înghițit. Timp de 10 minute după utilizarea fiecărei doze de Zalviso, pacienții nu trebuie să mănânce sau să bea și trebuie să vorbească cât mai puțin.

Cantitatea maximă de sufentanil care poate fi administrată într-o oră cu ajutorul dispozitivului de administrare a Zalviso este de 45 micrograme (3 doze).

În caz de utilizare maximală repetată de către pacient, un cartuș va acoperi o perioadă de 13 ore și 20 minute. Dacă este necesar, pot fi utilizate cartușe suplimentare de Zalviso.

Pentru instrucțiuni privind montarea și manevrarea dispozitivului de administrare a Zalviso înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Deprimare respiratorie semnificativă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deprimare respiratorie

Sufentanilul poate cauza deprimare respiratorie, gradul/severitatea acesteia fiind dependente de doză. Efectele respiratorii ale sufentanilului trebuie evaluate prin monitorizare clinică, de exemplu, frecvența respiratorie, nivelul de sedare și saturația în oxigen. Pacienții cu risc crescut sunt cei cu insuficiență respiratorie sau cu rezervă respiratorie redusă. Deprimarea respiratorie cauzată de sufentanil poate fi anulată de antagoniștii opioizilor. Poate fi necesară administrarea repetată de antagoniști, deoarece durata deprimării respiratorii poate fi mai lungă decât cea a efectului antagoniștilor (vezi pct. 4.9).

Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidul poate cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie nocturnă. Utilizarea de opioide crește riscul de ASC într-o manieră care depinde de doză. La pacienții care prezintă ASC se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Presiune intracraniană

Sufentanilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care ar putea fi deosebit de susceptibili la efectele cerebrale ale retenției de CO₂, cum sunt cei cu semne de presiune intracraniană crescută sau cu nivel diminuat al conștienței. Sufentanilul poate masca evoluția clinică la pacienții cu traumatisme craniene. Sufentanilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu tumori cerebrale.

Efecte cardiovasculare

Sufentanilul poate cauza bradicardie. Prin urmare, acesta trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu bradiaritmie preexistentă sau cu antecedente de acest tip.

Sufentanilul poate cauza hipotensiune arterială, în special la pacienții hipovolemici. Trebuie luate măsurile adecvate pentru a se menține stabilitatea valorilor tensiunii arteriale.

Insuficiență hepatică sau renală

Sufentanilul este metabolizat în principal în ficat și este excretat prin urină și materii fecale. Durata activității poate fi prelungită la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală severe. Sunt disponibile doar date limitate privind utilizarea Zalviso la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă ori cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru detectarea simptomelor de supradozaj cu sufentanil (vezi pct. 4.9).

Potențial de abuz și toleranță

Sufentanilul prezintă potențial de abuz. Acest lucru trebuie avut în vedere la prescrierea sau administrarea sufentanilului, în cazul în care există bănuiele privind un risc crescut de utilizare greșită, abuz sau deturnare.

Pacienții care urmează tratament cronic cu opiacee sau cei dependenți de opiacee pot avea nevoie de doze de analgezice mai mari decât cele pe care le poate administra dispozitivul de administrare a Zalviso.

Efecte gastrointestinale

Sufentanilul, fiind un agonist al receptorului μ -opioide, poate încetini motilitatea gastrointestinală. Prin urmare, Zalviso trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc de ileus.

Sufentanilul, fiind un agonist al receptorului μ -opioide, poate cauza un spasm al sfincterului Oddi. Prin urmare, Zalviso trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă boli de tract biliar, inclusiv pancreatită acută.

Riscul utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau substanțele aferente

Utilizarea concomitentă a Zalviso și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau substanțele aferente, poate duce la sedare, detresă respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții pentru care nu există opțiuni de tratament alternativ. Dacă se ia decizia de a prescrie Zalviso concomitent cu medicamente sedative, durata tratamentului concomitent trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de detresă respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă ferm să informați pacienții și îngrijitorii acestora pentru a avea cunoștință de aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Altele

Înainte de utilizare, profesionistul din domeniul medical trebuie să se asigure că pacienții au primit o instruire adecvată cu privire la modul de utilizare a dispozitivului de administrare a Zalviso pentru a-și autoadministra comprimatele după cum este necesar, în scopul controlării durerii post-operatorii. Zalviso trebuie utilizat numai de pacienții care sunt capabili să înțeleagă și să urmeze instrucțiunile de utilizare a dispozitivului de administrare. Profesionistul din domeniul medical trebuie să aibă în vedere capacitatea (de exemplu, cea vizuală sau cognitivă) pacientului de a utiliza dispozitivul în mod adecvat.

Excipienți

Zalviso comprimate sublinguale conține agentul azo-colorant lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110), care poate cauza reacții alergice.

Zalviso comprimate sublinguale conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu enzima 3A4 a citocromului P450

Sufentanilul este metabolizat în principal de enzima 3A4 a citocromului uman P450. Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, poate crește semnificativ expunerea sistemică la sufentanilul administrat sublingual (creștere de 19% a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}), creștere de 77% a expunerii totale la substanța activă (ASC)) și poate prelungi cu 41% timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu poate fi exclusă existența unor efecte similare în cazul altor inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, ritonavir). Orice modificare a eficacității/tolerabilității asociată cu creșterea expunerii va fi compensată în practică prin modificarea frecvenței de administrare (vezi pct. 4.2).

Deprimante ale sistemului nervos central (SNC)

Utilizarea concomitentă a deprimantelor SNC, incluzând barbituricele, neurolepticele sau alte opiacee, gazele halogenate sau alte deprimante neselective ale SNC (de exemplu, alcoolul) poate accentua deprimarea respiratorie.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau substanțe aferente

Utilizarea concomitentă de opioide cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau substanțele aferente, crește riscul de sedare, detresă respiratorie, comă și deces, din cauza efectului suplimentar de deprimare a SNC. Durata administrării concomitente trebuie să fie limitată (vezi pct. 4.4).

Medicamente serotoninergice

Administrarea sufentanilului concomitent cu un medicament serotoninergic, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) sau inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului de apariție a sindromului serotoninergic, o afecțiune cu risc letal. Nu trebuie luați inhibitori ai monoaminoxidazei în intervalul de 2 săptămâni anterior administrării Zalviso sau concomitent cu administrarea acestuia.

Altele

Interacțiunea cu alte medicamente cu administrare sublinguală sau medicamente destinate să dilueze/să instituie un efect la nivelul cavității orale nu a fost evaluată, iar administrarea simultană trebuie evitată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea sufentanilului la femeile gravide pentru a putea evalua potențialele sale efecte nocive. Până în prezent, nu există indicații conform cărora utilizarea sufentanilului în timpul sarcinii crește riscul de malformații congenitale.

Sufentanilul traversează placentă.

În studiile desfășurate la animale a fost demonstrată existența toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Zalviso nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Sufentanilul administrat intravenos este excretat în laptele uman; prin urmare, se recomandă ca administrarea Zalviso la femeile care alăptează să se facă cu prudență. Nu se recomandă alăptarea în perioada de administrare a sufentanilului, din cauza riscului de efecte de tip opiaceu sau de toxicitate asupra nou-născutului/sugarului alăptat (vezi pct. 4.9).

Fertilitatea

Nu există date privind efectele sufentanilului asupra fertilității la femei sau la bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sufentanil are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în cazul în care resimt somnolență, amețală sau tulburări de vedere în timpul tratamentului cu Zalviso sau după aceea. Pacienții trebuie să conducă vehicule și să folosească utilaje numai dacă a trecut suficient timp de la ultima doză de Zalviso administrată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai gravă reacție adversă asociată cu sufentanil este deprimarea respiratorie, putând duce la apnee și stop respirator (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor de siguranță combinate provenite din aceste studii clinice, greața și vărsăturile au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (frecvență $\geq 1/10$).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt sumarizate reacțiile adverse identificate fie în cadrul studiilor clinice, fie în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață a altor medicamente care conțin sufentanil.

Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10\ 000$
Cu frecvență necunoscută	Care nu poate fi estimată din datele disponibile

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate*	Șoc anafilactic
Tulburări psihice		Stare de confuzie	Apatie* Nervozitate*	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală Cefalee Sedare	Somnolență Parestezie Ataxie* Distonie* Hiperreflexie*	Convulsii Comă
Tulburări oculare			Tulburări de vedere	Mioză
Tulburări cardiace		Creștere a frecvenței cardiace	Scădere a frecvenței cardiace*	
Tulburări vasculare		Creștere a tensiunii arteriale Scădere a tensiunii arteriale		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Deprimare respiratorie	Apnee	Stop respirator
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături	Constipație Dispepsie	Xerostomie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	Hiperhidroză Erupții cutanate tranzitorii Xerodermie*	Eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare involuntare Fasciculații musculare*		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră cu valori foarte mari		Frisoane Astenie	Sindrom de sevraj medicamentos

* consultați „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

După utilizarea prelungită a altor substanțe cu activitate asupra receptorului μ -opioid, au fost observate simptome de sevraj după întreruperea bruscă a tratamentului.

Unele reacții adverse nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu Zalviso. Frecvențele acestora au fost stabilite pe baza datelor legate de administrarea intravenoasă a sufentanilului: frecvente – fasciculații musculare; mai puțin frecvente – hipersensibilitate, apatie, nervozitate, ataxie, distonie, hiperreflexie, scădere a frecvenței cardiace și xerodermie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul cu sufentanil se manifestă printr-o exacerbare a efectelor farmacologice ale acestuia. În funcție de sensibilitatea individuală, tabloul clinic este determinat de gradul de deprimare respiratorie. Acesta poate varia de la hipoventilație până la stop respirator. Alte simptome care pot apărea sunt pierderea conștiinței, comă, șoc cardiovascular și rigiditate musculară.

Abordare terapeutică

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se concentreze asupra tratării simptomelor de agonism la nivelul receptorului μ -opioid, incluzând administrarea de oxigen. Atenția principală trebuie acordată obstrucției căilor aeriene și necesității ventilației asistate sau controlate.

În cazul deprimării respiratorii, trebuie administrat un antagonist de opiacee (de exemplu, naloxonă). Aceasta nu exclude adoptarea unor contramăsuri mai directe. Trebuie avut în vedere faptul că antagonistul de opiacee are o durată de activitate mai scurtă decât sufentanilul. În acest caz, antagonistul de opiacee trebuie administrat repetat sau în perfuzie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anestezice, anestezice opioide, codul ATC: N01AH03

Mecanism de acțiune

Sufentanilul este un opiaceu sintetic puternic, cu legare înalt selectivă de receptorii μ -opioizi.

Sufentanilul acționează ca un agonist complet asupra receptorilor μ -opioizi.

Sufentanilul nu induce eliberarea de histamină. Toate efectele sufentanilului pot fi blocate imediat și complet prin administrarea unui antagonist specific, cum este naloxona.

Efecte farmacodinamice primare

Analgezie

Se consideră că analgezia indusă de sufentanil este mediată prin activarea receptorilor μ -opioizi în principal la nivelul SNC, modificând procesele care influențează atât percepția, cât și răspunsul la durere. La om, potența este de 7 până la 10 ori mai mare decât cea a fentanilului și de 500 până la 1000 de ori mai mare decât cea a morfinei (administrare orală). Lipofilitatea înaltă a sufentanilului permite substanței să fie administrată sublingual și să obțină o instalare rapidă a efectului analgezic.

Efecte farmacodinamice secundare

Deprimare respiratorie

Sufentanilul poate cauza deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4), precum și supresia reflexului tusei.

Alte efecte asupra SNC

Se cunoaște că dozele mari de sufentanil administrat intravenos cauzează rigiditate musculară, probabil ca rezultat al unui efect asupra substanței negre și nucleului striat. Activitatea hipnotică poate fi demonstrată prin modificările EEG apărute.

Efecte gastrointestinale

Concentrațiile plasmatice cu efect analgezic ale sufentanilului pot cauza greață și vărsături prin iritația zonei de declanșare chemoreceptoare.

Efectele gastrointestinale ale sufentanilului includ scăderea motilității de propulsie, reducerea secreției și creșterea tonusului muscular (până la apariția spasmelor) al sfincterelor tractului gastrointestinal (vezi pct. 4.4).

Efecte cardiovasculare

Administrarea intravenoasă de doze mici de sufentanil în asociere cu activitatea vagală (colinergică) probabilă cauzează bradicardie ușoară și reducerea ușoară a rezistenței vasculare sistemice, fără o scădere semnificativă a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Stabilitatea cardiovasculară este, de asemenea, rezultatul efectelor minime asupra presarcinii cardiace, debitului cardiac și consumului miocardic de oxigen. Nu au fost observate efecte directe ale sufentanilului asupra funcției miocardice.

Eficacitate și siguranță clinică

Analgezie

Eficacitatea Zalviso privind analgezia controlată de pacient a fost demonstrată în 3 studii clinice de fază III, în durerea acută nociceptivă și viscerală post-chirurgicală (durerea post-chirurgicală în urma intervențiilor chirurgicale abdominale sau ortopedice majore): 2 studii desfășurate în regim dublu-orb, controlate față de placebo (Zalviso N = 430 pacienți; placebo N = 161 pacienți) și 1 studiu desfășurat în regim deschis, controlat față de comparator activ (Zalviso N = 177 pacienți; morfina N = 180 pacienți).

Pacienții au fost tratați utilizându-se schema terapeutică recomandată pentru Zalviso, de 15 micrograme sufentanil administrat sublingual la nevoie, cu un interval de blocare de minimum 20 de minute, în decursul unei perioade de 72 ore.

Superioritatea față de placebo a fost demonstrată în studiile de fază III controlate față de placebo în ceea ce privește criteriul principal de evaluare reprezentat de suma ponderată în timp a diferenței de

intensitate a durerii în decurs de 48 de ore de la momentul inițial (SPID48; $P \leq 0,001$) și criteriile secundare de evaluare reprezentate de SPID ponderată în timp ($P \leq 0,004$), ameliorarea totală a durerii (TOTPAR; $P \leq 0,004$) și evaluarea globală a pacientului ($P \leq 0,007$) în decurs de 24, 48 și 72 de ore. În aceste studii clinice, după 48 de ore, mai mult de jumătate dintre subiecții din grupul de tratament cu Zalviso au prezentat o reducere relevantă a durerii (procentul respondenților 30%) (durere viscerală 60%, durere nociceptivă 54,9%).

O proporție semnificativ mai mare de pacienți (78,5%) au evaluat metoda de control al durerii ca fiind „bună” sau „excelentă” în cazul utilizării Zalviso, comparativ cu metoda de analgezie cu morfină administrată intravenos, controlată de pacient (65,5%) (criteriul principal de evaluare la 48 ore; $P = 0,007$). Pacienții au raportat în toate cele 3 studii clinice de fază III o ameliorare a durerii semnificativă clinic în prima oră de tratament cu Zalviso (diferența de intensitate a durerii față de momentul inițial și răspunsul total la durere > 1 NRS). De asemenea, Zalviso a fost considerat ca fiind mai ușor de utilizat de către profesioniștii din domeniul medical ($P = 0,017$).

După cum s-a demonstrat în studiul controlat față de comparator activ, timpul mediu dintre utilizarea dozelor de Zalviso a fost aproximativ dublu comparativ cu cel necesar în cadrul analgeziei cu morfină administrată intravenos, controlată de pacient (aproximativ 80 minute, față de aproximativ 45 de minute) în primele 48 ore.

Pacienții care au fost tratați cu Zalviso între 48 și 72 ore în cadrul celor trei studii controlate au utilizat un număr diferit din cele 216 doze disponibile, cu o medie de 49 doze per pacient (interval 8-153 doze), majoritatea pacienților (69,7%) utilizând între 24 și 72 doze.

Deprimare respiratorie

Dozele analgezice de Zalviso au cauzat efecte de deprimare respiratorie la unii pacienți în cadrul studiilor clinice. În studiul de fază III controlat față de comparator activ, amploarea scăderii saturației în oxigen a fost comparabilă între grupul de tratament cu Zalviso și cel la care s-a administrat i.v. morfină, procedură controlată de pacient. Cu toate acestea, procentul pacienților care au prezentat episoade de scădere a saturației în oxigen după administrarea de Zalviso comprimate sublinguale cu dispozitivul de administrare (19,8%) a fost statistic semnificativ mai mic decât în cazul grupului de tratament cu morfină i.v. cu ACP (30,0%). Studiile clinice au arătat că sufentanilul administrat intravenos cauzează un grad mai mic de deprimare respiratorie, comparativ cu dozele echi-analgezice de fentanil.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica sufentanilului după administrarea sublinguală poate fi descrisă printr-un model tricompartmental cu absorbție de prim ordin. Această cale de administrare duce la o biodisponibilitate absolută mai înaltă prin evitarea metabolizării intestinale și hepatice de prim pasaj de către enzima 3A4.

Biodisponibilitatea absolută medie după administrarea sublinguală a unui singur comprimat de Zalviso, comparativ cu o perfuzie intravenoasă cu sufentanil 15 micrograme cu durata de un minut a fost de 59%. Aceasta reprezintă echivalentul unei biodisponibilități semnificativ mai reduse, de 9%, după administrarea orală (înghițire). În studiile clinice, în cursul administrărilor repetate, biodisponibilitatea a scăzut la 37,6%.

Studiul cu administrare bucală a arătat o biodisponibilitate crescută de 78% atunci când comprimatele au fost plasate în fața dinților frontali inferiori.

Concentrațiile maxime de sufentanil sunt atinse la aproximativ 50 de minute după o doză unică; acest interval de timp se scurtează la aproximativ 20 de minute după administrare repetată. În cazul administrării Zalviso la interval de 20 minute, concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru au fost atinse după 13 doze.

Distribuție

Volumul central de distribuție după administrarea intravenoasă a sufentanilului este de aproximativ 14 litri, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 350 litri.

Metabolizare

Metabolizarea are loc în principal în ficat și în intestinul subțire. La om, sufentanilul este metabolizat în principal prin intermediul enzimei 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.5). Sufentanilul este metabolizat rapid într-un număr de metaboliți inactivi, N- și O-dezalchilarea oxidativă fiind principala cale de eliminare.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic total după administrarea intravenoasă a unei doze unice este de aproximativ 917 l/min.

Aproximativ 80% din doza de sufentanil administrată intravenos este excretată în decurs de 24 ore. Numai 2% din doză se excretă în formă nemodificată. Valoarea clearance-ului nu este influențată de rasă, sex, parametri renali, parametri hepatici sau de utilizarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4.

Concentrațiile plasmatică clinic relevante sunt determinate, în mare măsură, de timpul necesar concentrației plasmatică a sufentanilului să scadă de la C_{max} la 50% din C_{max} după oprirea administrării (timp de înjumătățire plasmatică dependent de context sau DC $T_{1/2}$), mai degrabă decât de timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare. După o doză unică, valoarea mediană a DC $T_{1/2}$ a fost de 2,2 ore, crescând la o valoare mediană de 2,5 ore după administrarea de doze repetate: astfel, calea de administrare sublinguală prelungeste substanțial durata de acțiune constatată în cazul administrării intravenoase a sufentanilului (DC $T_{1/2}$ de 0,14 ore). Valori similare ale DC $T_{1/2}$ au fost observate după administrarea atât a unei doze unice, cât și a unor doze repetate, ceea ce demonstrează că există o durată de acțiune predictibilă și constantă după administrări repetate de comprimate sublinguale. După administrarea unică a 15 micrograme sufentanil sub formă de comprimat sublingual, au fost observate valori medii ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare situate între 6 și 10 ore. După administrări repetate, s-a constatat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung, de până la 18 ore, determinat de concentrațiile plasmatică mai mari de sufentanil atinse după administrarea repetată, precum și pe baza posibilității de a cuantifica aceste concentrații plasmatică pe o perioadă mai lungă de timp.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică populațională a concentrațiilor plasmatică ale sufentanilului în urma utilizării de Zalviso la pacienți și voluntari sănătoși (N = 700), care a inclus 75 pacienți cu insuficiență renală moderată și 7 pacienți cu insuficiență renală severă, nu a identificat funcția renală drept o covariată semnificativă pentru clearance. Totuși, din cauza numărului limitat de pacienți cu insuficiență renală severă studiați, Zalviso trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale pentru Zalviso la pacienți și voluntari sănătoși (N = 700), care a inclus 13 pacienți cu insuficiență hepatică moderată și 6 pacienți cu insuficiență hepatică severă, funcția hepatică nu a fost identificată drept o covariată semnificativă pentru clearance. Din cauza numărului limitat de pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă, este posibil să nu fi fost detectat un potențial efect al disfuncției hepatice drept covariată pentru clearance. De aceea, Zalviso trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există date farmacocinetice privind utilizarea Zalviso la copii și adolescenți. Sunt disponibile date farmacocinetice limitate la copii după administrarea intravenoasă a sufentanilului.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii la grupe speciale de pacienți privind utilizarea Zalviso la vârstnici. Datele farmacocinetice provenite de la administrarea intravenoasă a sufentanilului nu au relevat diferențe legate de vârstă. În studiile clinice de fază 3, controlate față de placebo, aproximativ 20% din pacienții incluși erau vârstnici (vârsta ≥ 75 de ani) și aproximativ 30% din pacienții incluși aveau vârstă cuprinsă între 65 și 75 ani. Analiza farmacocinetică populațională a arătat existența unui efect determinat de vârstă, cu o scădere de 27% a clearance-ului la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani). Întrucât această scădere este mai mică decât variabilitatea observată între subiecți, de 30-40%, a parametrilor de expunere la sufentanil, se consideră că acest efect nu are relevanță clinică, mai ales având în vedere că utilizarea Zalviso se face „la nevoie”.

Farmacocinetică populațională

Când pacienții au realizat ei înșiși stabilirea treptată a dozei de Zalviso până la obținerea efectului analgezic, concentrațiile plasmatiche ale sufentanilului au fost, în medie, de 60-100 pg/ml pe durata a două zile de utilizare, fără a exista un efect legat de vârstă sau de indicele de masă corporală (IMC) ori de insuficiența renală sau hepatică ușoară până la moderată.

Pacienți cu IMC > 30 kg/m²

Analiza farmacocinetică populațională utilizând IMC drept covariată a arătat că pacienții cu o valoare a IMC > 30 kg/m² își administrează medicamentul mai frecvent.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

S-a demonstrat că sufentanilul induce efecte de tip opiaceu la o varietate de animale de laborator (câine, șobolan, cobai, hamster) la doze mai mari decât cele care induc analgezia, același efect fiind observat și în cadrul a două studii cu doză repetată, cu sufentanil sub formă de comprimate sublinguale administrate pe cale bucală la hamsterul auriu sirian.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Sufentanilul nu a avut efecte teratogene la șobolan și iepure. Sufentanilul a cauzat letalitate embrionară la șobolanii și iepurii tratați timp de 10-30 zile în cursul gestației cu o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om prin administrare intravenoasă. Efectul embrioletal a fost considerat ca fiind secundar toxicității materne.

Nu au fost observate efecte negative în cadrul unui alt studiu desfășurat la șobolani care au fost tratați în perioada de organogeneză cu doze de 20 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om. Efectele preclinice au fost observate numai în urma administrării unor doze semnificativ mai mari decât doza maximă recomandată la om, acestea având astfel o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică.

Mutagenitate

Testul Ames nu a relevat nicio activitate mutagenă a sufentanilului. În cadrul testului micronucleilor la femelele de șobolan, dozele unice de sufentanil de până la 80 µg/kg administrate intravenos (aproximativ de 2,5 ori mai mari decât doza maximă administrată intravenos la om) nu au cauzat mutații cromozomiale structurale.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu sufentanil.

Toleranță locală

Au fost efectuate două studii de toleranță locală prin administrarea de sufentanil comprimate sublinguale în plicatura obrazului la hamster. Concluzia desprinsă din aceste studii a fost că Zalviso comprimate sublinguale nu are niciun potențial sau are un potențial minim de iritație locală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Hidrogenatofosfat de calciu
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Acid stearic
Stearat de magneziu
Lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zalviso este furnizat într-un cartuş din policarbonat, fiecare cartuş conținând 40 de comprimate sublinguale și fiind ambalat într-un plic din folie de poliester/PEJD/folie de aluminiu/PEJD prevăzut cu absorbant de oxigen. Zalviso este disponibil în mărimi de ambalaje de 1 și 10, 20 de cartușe și în ambalaje multiple conținând 40 (2 ambalaje a câte 20), 60 (3 ambalaje a câte 20) și 100 (5 ambalaje a câte 20) cartușe, echivalând cu 40, 400, 800, 1600, 2400 și, respectiv, 4000 de comprimate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Cartușul trebuie utilizat numai împreună cu dispozitivul de administrare a Zalviso, format dintr-un controler și un distribuitor, pentru a asigura utilizarea adecvată a acestui sistem. După scoaterea din plic, cartușul trebuie imediat amplasat în dispozitivul de administrare a Zalviso.

Dispozitivul trebuie utilizat conform recomandărilor din informațiile furnizate de fabricantul dispozitivului.

Instrucțiunile pentru asamblarea dispozitivului de administrare a Zalviso recomandate de către un profesionist din domeniul medical trebuie urmate cu atenție.

Dispozitivul de administrare a Zalviso nu trebuie utilizat în cazul în care vreuna din componentele acestuia este vizibil deteriorată.

Dispozitivul de administrare a Zalviso complet încărcat va funcționa fără reîncărcare timp de cel mult 72 ore.

După oprirea tratamentului, profesionistul din domeniul medical trebuie să scoată cartușul din dispozitiv și orice cartușe neutilizate și/sau incomplet golite trebuie eliminate de profesionistul din domeniul medical în conformitate cu legislația și reglementările locale privind substanțele cu regim controlat. Orice alte deșeuri trebuie eliminate în conformitate cu politicile instituționale și cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Septembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Zalviso în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că, în urma discuțiilor și acordului cu autoritățile naționale competente, în fiecare Stat Membru în care Zalviso este lansat, toți profesioniștii din domeniul medical de la care se așteaptă să prescrie Zalviso sunt informați printr-o scrisoare de informare asupra modului de acces la următoarele articole / primesc următoarele articole:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și Prospectul
- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul medical

Materialul educațional va conține următoarele mesaje-cheie:

- Informare asupra indicației și modului adecvat de selectare a pacienților
- Utilizarea Zalviso trebuie să se facă conform RCP pentru a asigura o utilizare corespunzătoare și a minimiza riscurile

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ pentru 1, 10 și 20 de cartușe

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale
sufentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 15 micrograme (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110), conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 cartuș cu 40 comprimate sublinguale
10 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale
20 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A se administra numai cu dispozitivul de administrare a Zalviso.
A se amplasa în dispozitivul de administrare a Zalviso imediat după scoaterea din plic.
Nu zdrobiți, nu mestecați și nu înghițiți comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1042/001 1 cartuș cu 40 comprimate sublinguale
EU/1/15/1042/002 10 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale
EU/1/15/1042/003 20 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale
sufentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 15 micrograme (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110), conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

800 comprimate sublinguale (20 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale).
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A se administra numai cu dispozitivul de administrare a Zalviso.
A se amplasa în dispozitivul de administrare a Zalviso imediat după scoaterea din plic.
Nu zdrobiți, nu mestecați și nu înghițiți comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETĂ EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU)
NUMAI AMBALAJE MULTIPLE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale
sufentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 15 micrograme (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110), conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 1600 comprimate sublinguale [40 (2 ambalaje a câte 20) cartușe a câte 40 comprimate sublinguale].

Ambalaj multiplu: 2400 comprimate sublinguale [60 (3 ambalaje a câte 20) cartușe a câte 40 comprimate sublinguale].

Ambalaj multiplu: 4000 comprimate sublinguale [100 (5 ambalaje a câte 20) cartușe a câte 40 comprimate sublinguale].

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare sublinguală.

A se administra numai cu dispozitivul de administrare a Zalviso.

A se amplasa în dispozitivul de administrare a Zalviso imediat după scoaterea din plic.

Nu zdrobiți, nu mestecați și nu înghițiți comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1042/004 2 x 20 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale
EU/1/15/1042/005 3 x 20 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale
EU/1/15/1042/006 5 x 20 cartușe a câte 40 comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale
sufentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 15 micrograme (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110), conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 cartuș cu 40 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare sublinguală.

A se administra numai cu dispozitivul de administrare a Zalviso.

A se amplasa în dispozitivul de administrare a Zalviso imediat după scoaterea din plic.

Nu zdrobiți, nu mestecați și nu înghițiți comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

EXP, vezi pagina 1

EXP, vezi verso

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot
Lot, vezi pagina 1
Lot, vezi verso

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CARTUȘ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale
sufentanil
Administrare sublinguală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 comprimate sublinguale

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Zalviso 15 micrograme comprimate sublinguale Sufentanil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zalviso și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zalviso
3. Cum să luați Zalviso
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zalviso
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zalviso și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Zalviso este sufentanilul, care aparține unui grup de medicamente cu acțiune puternică de ameliorare a durerii, numite opiacee.

Zalviso este utilizat la adulți pentru tratamentul durerii acute, moderate până la severe, apărute după o operație.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zalviso

Nu luați Zalviso:

- dacă sunteți alergic la sufentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți probleme grave cu respirația.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zalviso, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de tratament dacă:

- aveți orice afecțiune care are efect asupra respirației (de exemplu, astm bronșic, respirație șuierătoare sau respirație dificilă). Întrucât Zalviso vă poate afecta respirația, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor verifica respirația în cursul tratamentului.
- aveți o rană la cap sau o tumoră cerebrală
- aveți probleme cu inima și circulația, în special bătăi lente ale inimii, bătăi neregulate ale inimii, volum scăzut de sânge sau tensiune arterială mică
- aveți probleme moderate până la severe ale ficatului sau probleme severe ale rinichilor, întrucât aceste organe influențează modul în care organismul dumneavoastră descompune și elimină medicamentul
- aveți antecedente de abuz de medicamente sau alcool
- utilizați în mod regulat un medicament opiaceu prescris (de exemplu, codeină, fentanil, hidromorfonă, oxicodonă)
- aveți mișcări anormal de lente ale intestinului
- aveți o boală de vezică biliară sau pancreas

-
- Tulburări respiratorii în timpul somnului
- Zalviso conține o substanță activă care aparține grupului opioidelor. Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, de exemplu apnee în somn centrală (respirație superficială/oprire a respirației în timpul somnului) și hipoxemie nocturnă (nivel scăzut de oxigen în sânge).
- Riscul de a manifesta apnee în somn centrală depinde de doza de opioide. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare să vă reducă doza totală de opioide în cazul în care aveți apnee în somn centrală.

Copii și adolescenți

Zalviso nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Zalviso împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Orice medicamente care ar putea afecta modul în care organismul dumneavoastră descompune Zalviso, de exemplu ketoconazol, care este utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice.
- Orice medicamente pentru tratamentul anxietății, tranchilizantele sau alte medicamente opiacee, întrucât acestea pot crește riscul de probleme severe cu respirația.
- Medicamente pentru tratamentul depresiei, cunoscute sub denumirea de inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO). Aceste medicamente nu trebuie luate în intervalul de 2 săptămâni anterior administrării Zalviso sau în același timp cu administrarea acestuia.
- Medicamente pentru tratamentul depresiei, cunoscute sub denumirea de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Nu se recomandă utilizarea acestor medicamente în același timp cu Zalviso.
- Alte medicamente care se administrează tot sublingual (medicamente care se țin sub limbă până când se dizolvă) sau medicamente care se diluează sau acționează în gură (de exemplu nistatină, sub formă de soluție sau comprimate care se țin în gură pentru tratarea infecțiilor fungice), întrucât efectul acestora asupra Zalviso nu a fost studiat.

Utilizarea Zalviso în același timp cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele aferente crește riscul de somnolență, dificultăți de respirație (detresă respiratorie), comă și poate pune viața în pericol. Prin urmare, utilizarea în același timp trebuie luată în considerare numai când nu sunt posibile alte opțiuni de tratament.

Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră prescrie Zalviso în asociere cu medicamente sedative, acesta trebuie să limiteze durata tratamentului concomitent.

Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră cu privire la toate medicamentele sedative pe care le luați și urmați cu strictețe recomandările medicului dumneavoastră privind doza. Poate fi util să vă informați prietenii sau rudele pentru a urmări semnele și simptomele descrise mai sus. Contactați medicul dumneavoastră când vă confrunțați cu astfel de simptome.

Zalviso împreună cu alcool

Nu consumați alcool în timp ce utilizați Zalviso. Acesta poate crește riscul de apariție a unor probleme grave cu respirația.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Zalviso nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau dacă sunteți o femeie cu potențial fertil care nu utilizează mijloace contraceptive.

Sufentanilul trece în laptele matern și poate cauza reacții adverse la copilul alăptat. Nu se recomandă alăptarea în timp ce luați Zalviso.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zalviso afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, întrucât poate cauza somnolență, amețeală sau tulburări de vedere. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți oricare din aceste simptome în timp ce sau după ce sunteți tratat cu Zalviso. Trebuie să conduceți vehicule și să folosiți utilaje numai dacă a trecut suficient timp de la ultima doză de Zalviso.

Zalviso conține lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110).

Zalviso conține agentul colorant lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110), care poate cauza reacții alergice.

Zalviso conține sodiu

Zalviso conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Zalviso

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Comprimatele sublinguale se iau folosind dispozitivul de administrare a Zalviso, un sistem care administrează o singură doză atunci când este activat.

Înainte de a începe să utilizați Zalviso, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să utilizați dispozitivul de administrare a Zalviso. Apoi, veți putea să luați câte un comprimat la nevoie, pentru a vă ameliora durerea. Urmați instrucțiunile cu atenție. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă nu înțelegeți pe deplin instrucțiunile sau nu sunteți sigur în legătură cu modul corect de manevrare a dispozitivului de administrare.

După ce ați luat o doză, nu veți putea elibera o altă doză timp de 20 minute și nu veți putea lua mai mult de 3 doze într-o oră.

Dispozitivul va funcționa timp de 3 zile (72 ore), aceasta fiind și durata maximă recomandată a tratamentului dumneavoastră.

Zalviso se pune sub limbă cu ajutorul dispozitivului de administrare a Zalviso. Aveți posibilitatea să vă controlați tratamentul și trebuie să activați dispozitivul numai atunci când aveți nevoie de o ameliorare a durerii.

Comprimatele se dizolvă sub limbă și nu trebuie zdrobite, mestecate sau înghițite. Timp de 10 minute după administrarea fiecărei doze nu aveți voie să mâncați sau să beți și trebuie să vorbiți cât mai puțin.

Zalviso se ia numai într-un spital. Acesta este prescris numai de medici cu experiență în ceea ce privește utilizarea medicamentelor cu acțiune puternică împotriva durerii, cum este Zalviso, și care cunosc efectele pe care acesta le poate avea asupra dumneavoastră, în special asupra respirației (vezi pct. „Atenționări și precauții” de mai sus).

Nu utilizați dispozitivul în cazul în care vreuna din componentele acestuia este vizibil deteriorată.

După încheierea tratamentului, personalul medical va lua dispozitivul de administrare a Zalviso și va elimina în mod corespunzător orice comprimate neutilizate. Dispozitivul este construit în așa fel încât să nu îl puteți deschide.

Dacă luați mai mult Zalviso decât trebuie

Dispozitivul de administrare vă impune să așteptați 20 de minute între administrarea dozelor, pentru a vă împiedica să luați mai mult Zalviso decât trebuie. Totuși, simptomele de supradozaj includ probleme severe cu respirația, cum sunt respirație lentă și superficială, pierdere a conștiinței, tensiune arterială extrem de mică, colaps și rigiditate musculară. Dacă încep să apară aceste simptome, adresați-vă imediat unui medic sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse sunt problemele severe cu respirația, cum sunt respirație lentă și superficială, care pot duce chiar până la oprirea respirației sau incapacitatea de a respira. În cazul în care aveți oricare din reacțiile adverse menționate mai sus, încetați utilizarea Zalviso și adresați-vă imediat medicului sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): greață, vărsături, febră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane): confuzie, amețelă, dureri de cap, somnolență, creștere a frecvenței bătăilor inimii, creștere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale, constipație, indigestie, mâncărimi ale pielii, crampe musculare involuntare, fasciculații musculare, dificultate la urinare.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane): reacții alergice, lipsa interesului sau a emoțiilor, nervozitate, somnolență, senzație anormală la nivelul pielii, probleme cu coordonarea mișcărilor musculare, contracții ale mușchilor, exagerare a reflexelor, tulburări de vedere, scădere a frecvenței bătăilor inimii, gură uscată, transpirații excesive, erupții pe piele, piele uscată, frisoane, senzație de slăbiciune.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): reacții alergice severe (șoc anafilactic), convulsii (crize), comă, micșorare a dimensiunii pupilelor, înroșire a pielii, sindrom de sevraj.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zalviso

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic, după EXP.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați personalul medical cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zalviso

- Substanța activă este sufentanilul. Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 15 micrograme (sub formă de citrat).
- Celelalte componente sunt manitol (E421), hidrogenofosfat de calciu, hipromeloză, croscarmeloză sodică, acid stearic, stearat de magneziu, lac de aluminiu FCF galben Sunset (E110) (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați Zalviso”).

Cum arată Zalviso și conținutul ambalajului

Comprimatele sublinguale de Zalviso sunt comprimate de culoare portocalie, cu fețe plane și margini rotunjite. Comprimatele sublinguale au diametrul de 3 mm.

Comprimatele sublinguale sunt furnizate în cartușe; fiecare cartuș conține 40 de comprimate sublinguale. Un cartuș este ambalat într-un plic care include un absorbant de oxigen. Zalviso comprimate sublinguale este disponibil în mărimi de ambalaje de 1, 10 și 20 de cartușe și în ambalaje multiple conținând 40 (2 ambalaje a câte 20), 60 (3 ambalaje a câte 20) și 100 (5 ambalaje a câte 20) cartușe, echivalând cu 40, 400, 800, 1600, 2400 și, respectiv, 4000 de comprimate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstr. 35

80339 München

Germania

Tel.: +49 - 89-893 119 22

Fax: +49 - 89-893 119 20

Email: edgar.fenzl@fgk-rs.com

Fabricantul

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Germania

Tel.: +49-241-569-0

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.