

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá sublingválna tableta obsahuje 15 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá sublingválna tableta obsahuje 0,074 mg hlinitého laku oranžovej žlte FCF (E110).

Každá sublingválna tableta obsahuje 0,013 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta.

Zalviso sublingválne tablety s priemerom 3 mm sú oranžové ploché tablety so zaoblenými hranami.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zalviso je indikovaný na liečbu akútnej stredne silnej až silnej pooperačnej bolesti u dospelých pacientov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zalviso sa smie podávať výhradne v nemocničných podmienkach. Zalviso smú predpisovať iba lekári so skúsenosťami v liečbe opioidmi, obzvlášť s nežiaducimi reakciami na opioidy, ako je napríklad respiračná depresia (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Zalviso sublingválne tablety si podáva pacient sám pomocou pomôcky na dávkovanie v odpovedi na bolesť. Pomôcka na dávkovanie Zalvisa je určená na podanie jednej sublingválnej tablety s obsahom 15 mikrogramov sufentanilu. Interval si riadi pacient podľa potreby, s tým že medzi dávkami musí byť minimálne 20 minútový odstup (interval blokovania) a podávanie trvá maximálne 72 hodín, čo je maximálna odporúčaná dĺžka trvania liečby. Pozri časť „Spôsob podávania“.

#### *Staršie osoby*

Neboli vykonané žiadne štúdie v osobitných populáciách so sublingválnymi tabletami sufentanilu u starších pacientov. V klinickom skúšaní približne 30 % zaradených pacientov bolo vo veku 65 až 75 rokov. Bezpečnosť a účinnosť u starších pacientov bola podobná ako u mladších dospelých pacientov (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene alebo obličiek*

Neboli vykonané žiadne štúdie v osobitných populáciách so sublingválnymi tabletami sufentanilu u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek. Sú dostupné len obmedzené údaje o použití sufentanilu u týchto pacientov. Zalviso sa musí podávať opatrne pacientom so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Zalvisa u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Len na sublingválne použitie.

Zalviso sublingválne tablety si podáva pacient sám pomocou pomôcky na dávkovanie Zalvisa, ktorý má pacient použiť iba v odpovedi na bolesť (pozri časť 6.6).

Podaná sublingválna tableta sa má rozpustiť pod jazykom a nesmie sa drviť, rozhrýzť ani prehltnúť. Pacienti nesmú jesť ani piť a musia obmedziť rozprávanie počas 10 minút po každej dávke Zalvisa. Maximálne množstvo sublingválne podávaného sufentanilu, ktoré je možné podať pomôckou na dávkovanie Zalvisa počas jednej hodiny je 45 mikrogramov (3 dávky).

V prípade opakovaného maximálneho používania pacientom jeden zásobník vydrží približne 13 hodín a 20 minút. Podľa potreby je možné použiť ďalšie zásobníky Zalvisa.

Pokyny na nastavenie a manipuláciu s pomôckou na dávkovanie Zalvisa pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Signifikantná respiračná depresia.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Respiračná depresia

Sufentanil môže spôsobiť respiračnú depresiu, pri ktorej stupeň/závažnosť závisí od dávky. Účinky sufentanilu na respiračný trakt sa majú hodnotiť pomocou klinického sledovania, napr. rýchlosti dýchania, úrovne sedácie a saturácie kyslíkom. Pacienti s vyšším rizikom sú pacienti so zhoršenou respiračnou funkciou alebo zníženou respiračnou rezervnou kapacitou. Respiračnú depresiu spôsobenú sufentanilom je možné odvrátiť antagonistami opioidov. Môže byť potrebné opakované podanie antagonistov, pretože respiračná depresia môže pretrvávať dlhšie ako účinok antagonistu (pozri časť 4.9).

#### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA je potrebné zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

### Vnútrolebkový tlak

Sufentanil sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť náchylní na účinky retencie CO<sub>2</sub> na mozog, ako sú napríklad pacienti s výskytom zvýšeného vnútrolebkového tlaku alebo poruchou vedomia. Sufentanil môže zhoršiť klinický priebeh u pacientov s poranením hlavy. Sufentanil sa má používať s opatrnosťou u pacientov s nádormi na mozgu.

### Kardiovaskulárne účinky

Sufentanil môže spôsobiť bradykardiu. Má sa preto používať s opatrnosťou u pacientov s výskytom bradyarytmií v súčasnosti alebo v minulosti.

Sufentanil môže spôsobovať hypotenziu, obzvlášť u hypovolemických pacientov. Na zachovanie stabilného arteriálneho tlaku je potrebné zaviesť príslušné opatrenia.

### Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Sufentanil sa primárne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa do moču a v stolici. Dĺžka trvania účinku sa môže predĺžiť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a obličiek. Sú dostupné len obmedzené údaje o použití Zalvisa u týchto pacientov. Pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné dôkladne sledovať pre príznaky predávkovania sufentanilom (pozri časť 4.9).

### Potenciál zneužívania a tolerancia

Sufentanil má potenciál zneužívania. Je potrebné zvážiť to pri predpisovaní alebo podávaní sufentanilu v prípadoch, kedy existujú obavy zo zvýšeného rizika nesprávneho užívania, zneužívania alebo nevhodného užívania.

U pacientov s dlhodobou liečbou opioidmi alebo závislosťou od opioidov sa môže vyžadovať vyššia dávka analgetík ako je možné podať pomocou dávkovania Zalvisa.

### Gastrointestinálne účinky

Sufentanil ako agonista opioidného  $\mu$ -receptora môže spomaľovať gastrointestinálnu motilitu. Zalviso sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom ileusu.

Sufentanil ako agonista opioidného  $\mu$ -receptora môže spôsobiť spazmus Oddiho zvierača. Zalviso sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy.

### Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky

Súbežné používanie Zalvisa a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať Zalviso súbežne so sedatívnymi liekmi, dĺžka súbežnej liečby má byť čo najkratšia. U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

## Ostatné

Pred použitím musí zdravotník zabezpečiť, aby boli pacienti náležite poučení o tom, ako obsluhovať pomôcku na dávkovanie Zalvisa na podávanie tabliet samotným pacientom podľa potreby v rámci liečby bolesti po operačnom zákroku. Zalviso môžu používať iba pacienti, ktorí sú schopní porozumieť a dodržiavať pokyny na obsluhu pomôcky na dávkovanie. Zdravotník má zväžiť schopnosť (vizuálnu a kognitívnu) pacienta správne používať pomôcku.

## Pomocné látky

Zalviso sublingválne tablety obsahuje azofarbivo hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

Zalviso sublingválne tablety obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Interakcie s enzýmom cytochrómu P450 3A4

Sufentanil je primárne metabolizovaný ľudským enzýmom cytochrómu P450 3A4. Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, môže výrazne zvýšiť systémovú expozíciu sublingválnemu sufentanilu (maximálne plazmatické hladiny ( $C_{max}$ ) stúpnu o 19 %, celková expozícia liečiva (AUC) stúpne o 77 %) a predĺžiť čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie o 41 %. Nie je možné vylúčiť podobné účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (napr. itrakonazol, ritonavir). Akákoľvek zmena účinnosti/znášanlivosti spojená so zvýšenou expozíciou sa v praxi kompenzuje zmenou frekvencie dávkovania (pozri časť 4.2).

### Liečivá s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS)

Súbežné používanie liečiv s tlmivým účinkom na CNS vrátane barbiturátov, neuroleptík alebo iných opioidov, halogénových plynov alebo iných neselektívnych liečiv s tlmivým účinkom na CNS (napr. alkohol) môže zosilniť respiračnú depresiu.

### Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky

Súbežné používanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Dĺžka súbežného používania sa má obmedziť (pozri časť 4.4).

### Serotonergné látky

Súbežné podávanie sufentanilu so serotonínergnými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), inhibítory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI), môžu zvýšiť riziko serotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav. Inhibítory monoaminoxidázy sa nesmú užívať 2 týždne pred podaním lieku Zalviso alebo súbežne s ním.

## Ostatné

Interakcia s ostatnými sublingválne podávanými liekmi alebo liekmi určenými na rozpustenie/vyvolanie účinku v ústnej dutine nebola hodnotená a je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sufentanilu počas gravidity u ľudí na vyhodnotenie jeho možných škodlivých účinkov. K dnešnému dňu neexistujú indikácie, že používanie sufentanilu počas gravidity zvyšuje riziko vrodenej abnormalít.

Sufentanil prechádza cez placentu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Zalviso sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### Dojčenie

Sufentanil sa pri intravenóznom podaní vylučoval do ľudského mlieka; pri podávaní Zalvisa dojčiacim matkám sa preto vyžaduje zvýšená opatrnosť. Sufentanil sa nemá podávať počas laktácie, pretože existuje riziko účinku opioidov alebo toxicity u dojčených novorodencov/dojčiat (pozri časť 4.9).

### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch sufentanilu na fertilitu žien a mužov.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sufentanil má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak počas užívania alebo po liečbe Zalvisom spozorujú ospalosť, závrat alebo poruchy videnia. Pacienti smú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, len ak po poslednom podaní Zalvisa uplynul dostatočný časový interval.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšia nežiaduca reakcia sufentanilu je respiračná depresia, ktorá môže viesť k apnoe a k zastaveniu dýchania (pozri časť 4.4).

Na základe kombinovaných údajov bezpečnosti z týchto klinických štúdií boli najčastejšie hlásené nasledovné nežiaduce reakcie (frekvencia výskytu  $\geq 1/10$ ) nevoľnosť a vracanie.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené z klinických štúdií alebo počas skúseností po uvedení lieku na trh pri použití iných liekov s obsahom sufentanilu.

Frekvencie výskytu sú určené nasledovne:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
Neznáme	(z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť*	Anafylaktický šok
Psychické poruchy		Stav zmätenosti	Apatia* Nervozita**	
Poruchy nervového systému		Závrat Bolesť hlavy Sedácia	Ospalosť Parestézia, ataxia* Dystónia* Hyperreflexia*	Krče Kóma
Poruchy oka			Poruchy videnia	Mióza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zvýšenie srdcovej frekvencie	Pokles srdcovej frekvencie*	
Poruchy ciev		Zvýšenie krvného tlaku Pokles krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Respiračná depresia	Apnoe	Zastavenie dýchania
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť Vracanie	Zápcha Dyspepsia	Sucho v ústach	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus	Hyperhidróza Vyrážka Suchá pokožka*	Erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Mimovoľné svalové spazmy Záškľby svalov*		
Poruchy obličiek a močových ciest		Retencia moču		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka		Triaška Asténia	Abstinenčný syndróm z vysadenia lieku

\* pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Po dlhodobom užívaní iných látok s účinkom na opioidnom  $\mu$ -receptore boli po náhlom prerušení liečby pozorované abstinenčné príznaky.

Niektoré nežiaduce reakcie neboli pozorované v klinických skúšaníach so Zalvisom. Frekvencie výskytu boli stanovené na základe údajov z intravenózneho podávania sufentanilu: časté - záškľby svalov, menej časté - precitlivenosť, apatia, podráždenosť, ataxia, dystónia, hyperreflexia, pokles srdcovej frekvencie a suchá pokožka.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Prejavy a príznaky

Predávkovanie sufentanilom spôsobuje predĺženie trvania jeho farmakologického účinku. V závislosti od individuálnej citlivosti je klinický obraz určený stupňom respiračnej depresie. Prejavuje sa v rozsahu od hypoventilácie až po zastavenie dýchania. Ďalšie príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú strata vedomia, kóma, kardiovaskulárny šok a muskulárna rigidita.

### Liečba

Liečba predávkovania musí byť zameraná na liečbu príznakov agonizmu opioidného  $\mu$ -receptora vrátane podania kyslíka. Pozornosť sa má primárne venovať obštrukcii dýchacích ciest a potrebe asistovaného alebo riadeného dýchania.

V prípade respiračnej depresie je potrebné podať antagonistu opiátu (napr. naloxón). Jeho podanie však nemá zabrániť využitiu ďalších protipatrení. Nevyhnutné je brať do úvahy kratší účinok antagonistu opiátu v porovnaní s účinkom sufentanilu. V takomto prípade je možné podať antagonistu opiátu opakovanne alebo vo forme infúzie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Anestetiká, opioidné anestetiká, ATC kód: N01AH03

### Mechanizmus účinku

Sufentanil je syntetický, silný opioid s vysoko selektívnou väzbou na opioidné  $\mu$ -receptory. Sufentanil účinkuje ako plný agonista na opioidných  $\mu$ -receptoroch.

Sufentanil nevyvoláva uvoľňovanie histamínu. Všetky účinky sufentanilu je možné okamžite a úplne zablockovať podaním špecifického antagonistu, ako je napríklad naloxón.

### Primárne farmakodynamické účinky

#### *Analgézia*

Analgezia vyvolaná sufentanilom je spôsobená aktiváciou opioidných  $\mu$ -receptorov primárne v rámci CNS na zmenu procesov ovplyvňujúcich vnímanie bolesti a reakciu na bolesť. U ľudí je 7- až 10-násobne účinnejší ako fentanyl a 500- až 1 000-násobne účinnejší ako morfín (perorálny). Vysoká lipofilita sufentanilu umožňuje jeho sublingválne podávanie a dosahuje rýchly nástup analgetického účinku.

### Sekundárne farmakodynamické účinky

#### *Respiračná depresia*

Sufentanil môže spôsobiť respiračnú depresiu (pozri časť 4.4) a taktiež potlačuje kašľací reflex.



## *Ďalšie účinky na CNS*

Je známe, že vysoké dávky intravenózne podaného sufentanilu spôsobujú muskulárnu rigiditu, pravdepodobne ako výsledok účinku na substantia nigra a striatum. Hypnotický účinok je možné preukázať zmenami v EEG.

### *Gastrointestinálne účinky*

Analgetické plazmatické koncentrácie sufentanilu môžu vyvolať nevoľnosť a vracanie v dôsledku podráždenia chemoreceptnej spúšťacej zóny.

Gastrointestinálne účinky sufentanilu zahŕňajú pokles propulzívnej motility, zníženú sekréciu a nárast svalového tónusu (až po spazmy) zvieracov gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.4).

### *Kardiovaskulárne účinky*

Nízke dávky intravenózne podaného sufentanilu spojené pravdepodobne s vagálnym (cholmergným) účinkom spôsobujú miernu bradykardiu a mierny pokles systémovej vaskulárnej rezistencie bez výrazného poklesu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárna stabilita je aj výsledkom minimálnych účinkov na napätie srdcového svalu pred kontrakciou, srdcový prietok a spotrebu kyslíka myokardom. Priame účinky sufentanilu na funkciu myokardu neboli pozorované.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Analgézia*

Účinnosť Zalvisa pre pacientom riadenú analgéziu bola stanovená v 3 klinických skúšaniach fázy III pri akútnej postchirurgickej nocicepčnej a viscerálnej bolesti (postchirurgická bolesť po rozsiahlom abdominálnom alebo ortopedickom zákroku): 2 skúšania boli dvojito zaslepené placebom kontrolované (Zalviso N = 430 pacientov, placebo N = 161 pacientov) a 1 skúšanie bolo otvorené aktívne kontrolované (Zalviso N = 177 pacientov, morfín N = 180 pacientov) skúšanie.

Pacienti boli liečení Zalvisom režimom dávkovania 15 mikrogramov sufentanilu sublingválne podľa potreby, s minimálnym 20-minútovým intervalom blokovania počas 72 hodín.

Superiorita voči placebo bola preukázaná v placebom kontrolovanom skúšaní fázy III pre primárny cieľový ukazovateľ časovo váženého súčtu rozdielu intenzity bolesti od východiskovej hodnoty počas 48 hodín (SPID48;  $P \leq 0,001$ ) a sekundárne cieľové ukazovatele, časovo vážený SPID ( $P \leq 0,004$ ), celková úľava od bolesti (TOTPAR;  $P \leq 0,004$ ) a globálne hodnotenie pacientov ( $P \leq 0,007$ ) počas 24, 48 a 72 hodín. Po 48 hodinách viac ako polovica jedincov v skupine Zalvisa pocítila relevantné zmiernenie bolesti (30 % stupeň odozvy) v týchto štúdiách (viscerálna bolesť 60 %, nocicepcia 54,9 %).

Výrazne vyšší podiel pacientov (78,5 %) ohodnotil tento spôsob riadenia bolesti ako „dobrý“ alebo „výborný“ pri Zalvise ako pri analgézií riadenej pacientom pomocou intravenózne podaného morfínu (65,5 %) (primárny cieľový ukazovateľ za 48 hodín,  $P = 0,007$ ). Vo všetkých 3 klinických skúšaniach fázy III pacienti pozorovali klinicky významný pokles bolesti počas prvej hodiny liečby Zalvisom (rozdiel v intenzite bolesti oproti východiskovej bolesti a celková odozva bolesti  $> 1$  NRS).

Používanie Zalvisa považujú za jednoduchšie aj zdravotnícki pracovníci ( $p = 0,017$ ).

Ako sa preukázalo v aktívne kontrolovanom skúšaní, priemerný čas medzi dávkami Zalvisa bol približne dvojnásobne dlhší v porovnaní s analgéziou intravenózne podávaným morfínom, ktorá je riadená pacientom (približne 80 minút v porovnaní s približne 45 minútami) počas prvých 48 hodín. Pacienti, ktorí boli liečení Zalvisom 48 až 72 hodín v troch kontrolovaných skúšaniach, použili široké rozmedzie dostupných 216 dávok s priemerom 49 dávok/pacienta (rozmedzie 8 až 153 dávok), pričom väčšina pacientov (69,7 %) použila 24 až 72 dávok.

## Respiračná depresia

Analgetické dávky Zalvisa môžu mať u niektorých pacientov počas klinického skúšania respiračne depresívne účinky. Vo fáze III aktívne kontrolovaného skúšania bola krivka poklesu saturácie kyslíkom porovnateľná medzi skupinou Zalvisa a skupinou riadenou pacientmi intravenóznym podaním morfinu. Percentuálny podiel pacientov s výskytom desaturácie kyslíkom bol však štatisticky výrazne nižší po podaní Zalvisa sublingválnych tabliet (19,8 %) pomocou na dávkovanie ako v skupine s i.v. PCA morfinom (30,0 %). Klinické skúšania preukázali, že intravenózne podaný sufentanil spôsobuje nižšiu respiračnú depresiu ako ekvivalnetické dávky fentanyl.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetiku sufentanilu po sublingválnom podaní je možné opísať ako trojzložkový model s absorpciou prvého poriadku. Tento spôsob podávania vedie k vyššej absolútnej biologickej dostupnosti zabránením metabolizmu v črevách a enzýmom 3A4 pri prvom prechode pečeňou. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po sublingválnom podaní jednej sublingválnej tablety Zalvisa porovnateľnej s intravenóznou infúziou 15 mikrogramov sufentanilu počas jednej minúty bola 59 %. To sa prirovnáva k podstatne nižšej biologickej dostupnosti 9 % po perorálnom podaní (prehltnutie). Počas klinického skúšania klesla biologická dostupnosť pri opakovaných podaniach na 37,6 %.

Štúdia bukalného podania preukázala, že pri umiestnení tablety pred spodné predné zuby sa biologická dostupnosť zvýšila na 78 %.

Maximálne koncentrácie sufentanilu sa dosahujú približne 50 minút po podaní jednej dávky; to sa skraca na približne 20 minút po opakovanom podaní dávky. Pri podávaní Zalvisa každých 20 minút sa plazmatické koncentrácie v ustálenom stave dosiahli po 13 dávkach.

### Distribúcia

Centrálny distribučný objem po intravenóznom podaní sufentanilu je približne 14 litrov a distribučný objem v ustálenom stave je približne 350 litrov.

### Biotransformácia

K biotransformácii primárne dochádza v pečeni a v tenkom čreve. Sufentanil sa u ľudí metabolizuje hlavne prostredníctvom systému enzýmov cytochrómu P450 3A4 (pozri časť 4.5). Sufentanil sa rýchlo metabolizuje na niekoľko neaktívnych metabolitov, pričom hlavnými cestami eliminácie je oxidačná N- a O-dealkylácia.

### Eliminácia

Čelkový plazmatický klírens po jednorazovom intravenóznom podaní je približne 917 l/min. Približne 80 % intravenózne podanej dávky sufentanilu sa vylúči v priebehu 24 hodín. Len 2 % dávky sa vylučujú v nezmenenej forme. Klírens nie je ovplyvnený rasou, pohlavím, renálnymi parametrami, hepatickými parametrami ani súbežne podávanými substrátmi CYP3A4.

Klinicky významné plazmatické hladiny sa väčšinou skôr stanovujú na základe času potrebného na pokles plazmatickej koncentrácie sufentanilu z  $C_{max}$  na 50 %  $C_{max}$  po prerušení podávania (polčas citlivý na kontext alebo  $CST_{1/2}$ ) ako na základe koncového polčasu rozpadu. Po jednorazovej dávke, medián  $CST_{1/2}$  bol 2,2 hodiny, a narastal na hodnotu mediánu 2,5 hodiny po viacnásobnom dávkovaní: sublingválny spôsob podávania tak výrazne predlžuje trvanie účinku spojeného s intravenóznym podaním sufentanilu ( $CST_{1/2}$  0,14 hodín). Podobne aj hodnoty  $CST_{1/2}$  boli pozorované po podaní jednej a opakovaných dávok, čo preukazuje predpovedateľné a konzistentné trvanie účinku po viacnásobných dávkach sublingválnej tablety.

Po podaní jednej dávky 15 mikrogramov sufentanilu vo forme sublingválnej tablety boli pozorované priemerné polčasy terminálnej fázy v rozsahu 6 až 10 hodín. Po viacnásobných podaniach bol stanovený dlhší priemerný terminálny polčas až do 18 hodín, čo spôsobujú vyššie plazmatické koncentrácie sufentanilu po opakovanej dávke a z dôvodu možného nárastu týchto koncentrácií počas dlhšieho časového obdobia.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Populačná farmakokinetická analýza koncentrácií sufentanilu v plazme po použití Zalvisa u pacientov a zdravých dobrovoľníkov (N = 700), medzi ktorými bolo 75 pacientov so stredne ťažkou a 7 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, neidentifikovala funkciu obličiek ako významný kovariát pre klírens. Pre obmedzený počet skúmaných pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa preto Zalviso má používať s opatrnosťou u takýchto pacientov (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy Zalvisa u pacientov a zdravých dobrovoľníkov (N = 700), medzi ktorými bolo 13 pacientov so stredne ťažkou a 6 pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, funkcia pečene nebola identifikovaná ako významný kovariát pre klírens. Z dôvodu obmedzeného počtu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene, nebolo možné zistiť potenciálny vplyv dysfunkcie pečene ako kovariát na klírens. Zalviso sa má preto používať s opatrnosťou u takýchto pacientov (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje o použití Zalvisa v pediatrickej populácii. Dostupné farmakokinetické údaje u detí po intravenóznom podaní sufentanilu sú obmedzené.

#### *Staršie osoby*

Neboli vykonané žiadne štúdie v osobitných populáciách so Zalvisom u starších osôb. Farmakokinetické údaje z intravenózneho podania sufentanilu neodhalili žiadne rozdiely spojené s vekom. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III približne 20 % zaradených pacientov boli staršie osoby (vo veku  $\geq 75$  rokov) a približne 30 % zaradených pacientov bolo vo veku 65 až 75 rokov. Farmakokinetická analýza populácie preukázala účinok veku vo forme 27 % poklesu klírnsu u starších osôb (starších ako 65 rokov). Keďže tento pokles spojený s vekom je nižší ako pozorovaná 30-40 % interindividuálna variabilita parametrov expozície pri sufentanile, tento účinok nie je klinicky významný, obzvlášť vzhľadom na fakt, že Zalviso sa používa len „podľa potreby“.

### Farmakokinetika populácie

Ak si pacienti sami titrovali dávku Zalvisa na analgetický účinok, plazmatické koncentrácie sufentanilu boli 60-100 pg/ml počas dvoch dní, bez účinku ovplyvneného vekom alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI), ani miernou či stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

#### Pacienti s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>

Farmakokinetická analýza populácie s BMI ako kovarianciou preukázala, že pacienti s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> vyžadujú častejšie dávkovanie.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Toxicita po opakovanej dávke

Preukázalo sa, že sufentanil vyvoláva účinky podobné opioidom u viacerých laboratórnych zvierat (psi, potkany, morčatá, škrečky) v dávkach vyšších ako sú dávky vyvolávajúce analgéziu a v dvoch štúdiách s opakovanou dávkou sublingválnych tabliet sufentanilu podávaných buďálne zlatým škrečkom.

#### Reprodukčná toxicita

Sufentanil nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov ani u králikov. Sufentanil spôsobil embryonálny úhyn u potkanov a králikov, ktorí boli liečení 10-30 dní počas gravidity s 2,5-násobkom maximálnej ľudskej dávky podávanej intravenózne. Embryoletálny účinok sa považuje za sekundárny k toxicite pre samicu.

V inej štúdií u potkanov, ktorí boli liečení 20-násobkom ľudskej dávky v období organogenézy, neboli pozorované žiadne negatívne účinky. Predklinické účinky boli pozorované iba po podaniach množstiev, ktoré boli výrazne vyššie ako maximálna ľudská dávka, čo má pre klinické použitie len malý význam.

#### Mutagenita

Amesov test nepreukázal žiadne mutagénne účinky sufentanilu. Pri mikrojadrovom teste u samíc potkanov nepreukázali jednotlivé intravenózne dávky sufentanilu až do 80 µg/kg (približne 2,5-násobok hornej ľudskej intravenózne dávky) žiadne štrukturálne chromozomálne mutácie.

#### Karcinogenita

Neboli vykonané žiadne štúdie karcinogenity so sufentanilom.

#### Lokálna znášanlivosť

Boli vykonané dve štúdie lokálnej znášanlivosti sublingválnych tabliet sufentanilu v lícnom vaku u škrečka. Tieto štúdie preukázali, že Zalviso sublingválne tablety nespôsobujú žiadne alebo minimálne lokálne podráždenie.

## 6. FARMACEUTICKE INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)  
Hydrogénfosforečnan sodný  
Hypromelóza  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Kyselina stearová  
Magnéziumstearát  
Hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Zalviso sa dodávajú v polykarbonátovom zásobníku, pričom každý obsahuje 40 sublingválnych tabliet a je zabalený vo vrecku z polyesterovej vrstvy/LDPE/hliníkovej fólie/LDPE s absorpčným kyslíkom. Zalviso je dostupný vo veľkostiach balenia po 1 a 10, 20 zásobníkov a vo viacnásobných baleniach po 40 (2 balenia po 20), 60 (3 balenia po 20) a 100 (5 balení po 20) zásobníkov, čo zodpovedá 40, 400, 800, 1 600, 2 400 a 4 000 sublingválnym tabletám. Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zásobník sa má používať iba s pomôckou na dávkovanie Zalvisa pozostávajúcej z ovládača a dávkovača, na zabezpečenie správneho používania tohto systému.

Po vybratí z vrečka sa má zásobník umiestniť okamžite do pomôcky na dávkovanie Zalvisa.

Pomôcka sa má používať podľa pokynov v informáciách, ktoré poskytuje výrobca pomôcky. Je potrebné dôkladne dodržiavať pokyny zdravotníckeho pracovníka pre nastavenie pomôcky na dávkovanie Zalvisa.

Pomôcka na dávkovanie Zalvisa sa nemá používať, ak je niektorá časť viditeľne poškodená.

Plne naplnená pomôcka na dávkovanie Zalvisa bude plne funkčná bez potreby opätovného naplnenia až do 72 hodín.

Po ukončení liečby musí zdravotnícky pracovník odstrániť zásobník z pomôcky a nepoužité a/alebo nevyprázdnené zásobníky musí zdravotnícky pracovník zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi a nariadeniami pre kontrolované látky. Odpad je potrebné zlikvidovať v súlade s národnými a miestnymi predpismi.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. Septembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

### **• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Zalvisa na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) nechať schváliť obsah a formu vzdelávacieho programu, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a ďalších aspektov programu, oprávnenému národnému úradu.

MAH musí po diskusiách a dohode s oprávnenými národnými úradmi v každom členskom štáte, v ktorom sa Zalviso uvádza na trh, zabezpečiť, aby všetci zdravotníci, ktorí majú predpisovať Zalviso, boli informačným listom informovaní o prístupe k nasledujúcim dokumentom / dostali nasledujúce dokumenty:



- súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) a písomnú informáciu pre používateľa,
- vzdelávacie materiály pre zdravotníckych pracovníkov.

Vzdelávací materiál má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:

- informovanie o indikácii a spôsobe náležitého výberu pacientov;
- používanie Zalvisa v súlade s pokynmi v SmPC na zabezpečenie náležitého používania a minimalizácie rizík.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL pre 1, 10 a 20 zásobníkov**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety  
sufentanil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá sublingválna tableta obsahuje 15 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), obsahuje sodík. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

1 zásobník so 40 sublingválnymi tabletami  
10 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet  
20 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Sublingválne použitie.  
Na použitie iba s pomôckou na dávkovanie Zalvisa.  
Po vybratí z vrečka okamžite umiestnite do pomôcky na dávkovanie Zalvisa.  
Tableta sa nesmie drviť, žuvať ani prehltnúť.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1042/001 1 zásobník so 40 sublingválnymi tabletami  
EU/1/15/1042/002 10 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet  
EU/1/15/1042/003 20 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÉ BALENIE AKO ČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety  
sufentanil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá sublingválna tableta obsahuje 15 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), obsahuje sodík. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

800 sublingválnych tabliet (20 zásobníkov, každý so 40 sublingválnymi tabletami). Súčasť viacnásobného balenia, nie je možné vydávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Sublingválne použitie.  
Na použitie iba s pomôckou na dávkovanie Zalvisa.  
Po vybratí z vrečka okamžite umiestnite do pomôcky na dávkovanie Zalvisa.  
Tableta sa nesmie drviť, žuvať ani prehltnúť.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 MünchenNemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIE OZNAČENIE (VRÁTANE BLUE BOX) IBA VIACNÁSOBNÉ BALENIA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety  
sufentanil

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 15 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), obsahuje sodík. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 1600 sublingválnych tabliet [40 (2 balenia po 20) zásobníkov, každý so 40 sublingválnymi tabletami).

Viacnásobné balenie: 2400 sublingválnych tabliet [60 (3 balenia po 20) zásobníkov, každý so 40 sublingválnymi tabletami).

Viacnásobné balenie: 4000 sublingválnych tabliet [100 (5 balení po 20) zásobníkov, každý so 40 sublingválnymi tabletami).

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Sublingválne použitie.

Na použitie iba s pomôckou na dávkovanie Zalvisa.

Po vybratí z vrečka okamžite umiestnite do pomôcky na dávkovanie Zalvisa.

Tableta sa nesmie drviť, žuvať ani prehltnúť.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.



**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIU**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 MünchenNemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1042/004 2 x 20 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet  
EU/1/15/1042/005 3 x 20 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet  
EU/1/15/1042/006 5 x 20 zásobníkov po 40 sublingválnych tabliet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety  
sufentanil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá sublingválna tableta obsahuje 15 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), obsahuje sodík. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

1 zásobník so 40 sublingválnymi tabletami

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Sublingválne použitie.  
Na použitie iba s pomôckou na dávkovanie Zalvisa.  
Po vybratí z vrečka okamžite umiestnite do pomôcky na dávkovanie Zalvisa.  
Tableta sa nesmie drviť, žuvať ani prehltnúť.

**6. ŠPECIÁLNE UROZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
EXP pozri 1. stranu  
EXP pozri opačnú stranu

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot  
Lot pozri stranu 1  
Lot pozri opačnú stranu

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ZÁSOBNÍK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety  
sufentanil  
Sublingválne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

40 sublingválnych tabliet

**6. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### Zalviso 15 mikrogramov sublingválne tablety sufentanil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zalviso a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zalviso
3. Ako užívať Zalviso
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zalviso
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zalviso a na čo sa používa

Liečivom v Zalvise je sufentanil, ktorý patrí do skupiny silných liekov na úľavu od bolesti nazývaných opioidy.

Zalviso sa používa na liečbu akútnej stredne silnej až silnej bolesti po operácii u dospelých.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zalviso

**Neužívajte Zalviso:**

- ak ste alergický na sufentanil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažné problémy s dýchaním.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Zalviso, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Pred začiatkom liečby informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak trpíte akýmkoľvek ochorením, ktoré ovplyvňuje vaše dýchanie (napríklad astma, sipot alebo dýchavičnosť). Keďže Zalviso môže ovplyvniť vaše dýchanie, počas liečby váš lekár alebo zdravotná sestra skontrolujú vaše dýchanie.
- ak ste utrpeli poranenie hlavy alebo máte nádor v mozgu.
- ak máte problémy so srdcom a obehom, obzvlášť pomalý srdcový tep, nepravidelný srdcový tep, nízky objem krvi alebo nízky krvný tlak.
- ak máte stredne závažné až závažné problémy s pečeňou alebo závažné problémy s obličkami, pretože tieto orgány ovplyvňujú spôsob, akým vaše telo rozkladá a odstraňuje liek;
- ak ste v minulosti boli závislí na liekoch alebo na alkohole.
- ak pravidelne užívate predpísané opioidné liečivá (napr. kodeín, fentanyl, hydromorfón, oxykodón).
- ak máte neobvykle pomalé vyprázdňovanie čriev.
- ak máte ochorenie žlčníka alebo pankreasu.

### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Zalviso obsahuje liečivo, ktoré patrí do skupiny opioidov. Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, napríklad centrálnu spánkovú apnoe (plytké/prerušované dýchanie počas spánku) a hypoxémiu (nízka hladina kyslíka v krvi) súvisiacu so spánkom.

Riziko vzniku centrálneho spánkového apnoe závisí od dávky opioidov. Ak sa u vás vyskytne centrálna spánková apnoe, váš lekár môže zväziť zníženie celkovej dávky opioidov.

### **Deti a dospievajúci**

Zalviso sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Zalviso**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Svojmu lekárovi najmä povedzte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich:

- Akékoľvek lieky, ktoré môžu ovplyvňovať spôsob, akým vaše telo rozkladá Zalviso, napríklad ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu hubových infekcií.
- Akékoľvek lieky na liečbu úzkosti, lieky na upokojenie alebo iné opioidné lieky, pretože môžu zvyšovať riziko závažných problémov s dýchaním.
- Lieky na liečbu depresie známe ako inhibítory monoaminoxidázy (IMAO). Tieto lieky sa nesmú užívať 2 týždne pred podaním lieku Zalviso alebo súčasne s ním.
- Lieky na liečbu depresie známe ako selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) a inhibítory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI). Neodporúča sa užívať tieto lieky v rovnakom čase ako liek Zalviso.
- Iné lieky, ktoré taktiež užívate sublingválne (lieky umiestnené pod jazyk, kde sa rozpustia) alebo lieky, ktoré sa rozpustia či vyvolávajú nejaký účinok vo vašich ústach (napríklad nystatín, tekutina alebo pastilky ktoré podržíte v ústach na liečbu hubových infekcií, pretože účinok na Zalviso nebol preskúmaný).

Súbežné používanie Zalvisa a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko ospalosti, ťažkostí s dýchaním (respiračná depresia), kómy a môže byť život ohrozujúce. Súbežné použitie sa preto má zvažovať len vtedy, ak nie je možné použiť iné možnosti liečby.

Ak vám však lekár predpíše Zalviso spolu s inými sedatívными liekmi, je potrebné, aby lekár obmedzil dĺžku súbežnej liečby.

Povedzte svojmu lekárovi o všetkých sedatívnych liekoch, ktoré užívate, a dôsledne dodržiavajte dávkovanie podľa odporúčania lekára. Bolo by vhodné informovať priateľov alebo príbuzných, aby pamätali na hore uvedené prejavy a príznaky. Ak sa u vás takéto príznaky vyskytnú, obráťte sa na svojho lekára.

### **Zalviso a alkohol**

Počas užívania Zalvisa nepite alkohol. Môže to zvýšiť riziko výskytu závažných problémov s dýchaním.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Zalviso sa nemá používať počas tehotenstva a ak ste žena v plodnom veku a nepoužívate antikoncepciu.

Sufentanil prechádza do materského mlieka a môže spôsobiť vedľajšie účinky u dojčiat. Ak používate Zalviso, dojčenie sa neodporúča.



### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zalviso ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môžu spôsobiť ospalosť, závrat a poruchy videnia. Ak sa u vás vyskytnú niektoré z týchto príznakov počas liečby alebo po liečbe Zalvisom, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje. Viesť vozidlá a obsluhovať stroje smiete, len ak po poslednom podaní Zalvisa uplynul dostatočný časový interval.

### **Zalviso obsahuje hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110)**

Tablety Zalvisa obsahujú azofarbivo hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

### **Zalviso obsahuje sodík**

Zalviso obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Zalviso**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Sublingválne tablety sa užívajú pomocou pomôcky na dávkovanie Zalvisa, ktorá predstavuje systém na podávanie jednej dávky po jeho aktivácii.

Predtým, ako začnete užívať Zalviso, váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako používať pomôcku na dávkovanie Zalvisa. Následne budete môcť užiť tabletu podľa potreby na úľavu od bolesti. Dôkladne dodržiavajte pokyny. Ak ste neporozumeli pokynom alebo ak si nie ste správnym zaobchádzaním s pomôckou na dávkovanie lieku istý, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Po prijatí dávky nebudete môcť uvoľniť ďalšiu dávku počas 20 minút a nebudete môcť užiť viac ako 3 dávky za hodinu.

Pomôcka bude fungovať 3 dni (72 hodín), čo je maximálna odporúčaná dĺžka trvania liečby.

Zalviso sa podáva pod jazyk pomocou pomôcky na dávkovanie Zalvisa. Svoju liečbu môžete regulovať a pomôcku zapnete iba v prípade, ak potrebujete dosiahnuť úľavu od bolesti.

Tablety sa rozpúšťajú pod jazykom, nesmú sa drviť, hrýzť ani prehltnúť. Po každej dávke nesmiete jesť ani piť a musíte obmedziť rozprávanie na 10 minút.

Zalviso sa má podávať iba v nemocničných podmienkach. Liek môžu predpisovať iba lekári skúsení v použití silných liekov proti bolesti, ako je Zalviso a ktorí poznajú účinky, aké môžu na vás mať, obzvlášť na vaše dýchanie (pozri „Upozornenia a opatrenia“ vyššie).

Pomôcku nepoužívajte, ak je niektorá časť viditeľne poškodená.

Po liečbe zdravotnícky pracovník vezme pomôcku na dávkovanie Zalvisa a príslušným spôsobom znehodnotí nepoužité tablety. Pomôcka je vyrobená tak, že ju nebudete vedieť otvoriť.

### **Ak užijete viac Zalvisa, ako máte**

Pomôcka na dávkovanie spôsobí, že medzi jednotlivými dávkami musíte 20 minút čakať, aby ste neužili viac Zalvisa, ako máte. Príznaky predávkovania zahŕňajú závažné problémy s dýchaním, ako napríklad pomalé a plytké dýchanie, stratu vedomia, extrémne nízky krvný tlak, kolaps a stuhnutie svalov. Ak niektorý začnete pociťovať, okamžite informujte lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Medzi najzávažnejšie vedľajšie účinky patria závažné problémy s dýchaním, ako napríklad pomalé a plytké dýchanie, ktoré môže viesť až k zástave dýchania alebo neschopnosti dýchať.

Ak spozorujete niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, prestaňte užívať Zalviso a okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (postihujú viac ako 1 z 10 osôb): nevoľnosť, vracanie, horúčka.

**Časté vedľajšie účinky** (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

stav zmätenosti, závrat, bolesť hlavy, ospalosť, zvýšený srdcový tep, vysoký krvný tlak, nízky krvný tlak, zápcha, zlé trávenie, svrbenie pokožky, mimovoľné svalové kŕče, záškľby svalov, ťažkosti pri močení.

**Menej časté vedľajšie účinky** (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb): alergické reakcie, strata záujmu alebo emócií, podráždenosť, ospalosť, neobvyklá citlivosť pokožky, problémy pri koordinácii svalových pohybov, sťahovanie svalov, prehnané reflexy, poruchy videnia, pokles srdcového tepu, sucho v ústach, nadmerné potenie, vyrážka, suchá pokožka, triaška, slabosť.

**Neznáme** (frekvencia výskytu sa nedá určiť z dostupných údajov): závažné alergické reakcie (anafylaktický šok), kŕče (záchvaty), kóma, malé zreničky, začervenanie pokožky, abstinenčný syndróm.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Zalviso

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou ani domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Zalviso obsahuje

- Liečivo je sufentanil. Každá sublingválna tableta obsahuje 15 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).
- Ďalšími zložkami sú manitol (E421), hydrogénfosforečnan sodný, hypromelóza, sodná soľ kroskarmelózy, kyselina stearová, magnéziumstearát, hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110) (pozri časť 2. „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zalviso“)

### Ako vyzerá Zalviso a obsah balenia

Zalviso sublingválne tablety sú oranžové ploché tablety so zaoblenými hranami. Sublingválne tablety majú priemer 3 mm.

Sublingválne tablety sa dodávajú v zásobníkoch, pričom každý zásobník obsahuje 40 sublingválnych tabliet. Každý zásobník je zabalený vo vrecku spolu s absorbérom kyslíka.

Zalviso sublingválne tablety sú dostupné vo veľkostiach balenia po 1 a 10, 20 zásobníkov a vo viacnásobných baleniach po 40 (2 balenia po 20), 60 (3 balenia po 20) a 100 (5 balení po 20) zásobníkov, čo zodpovedá 40, 400, 800, 1 600, 2 400 a 4 000 sublingválnym tabletám.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstr. 35

80339 München

Nemecko

Tel.: +49 - 89-893 119 22

Fax: +49 - 89-893 119 20

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

### Výrobca

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Nemecko

Tel.: +49-241-569-0

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.